

Chirale Arylmethoxytryptamine als 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten: Synthese, Analytik und *in-vitro*-Pharmakologie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
Naturwissenschaftliche Fakultät IV - Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Matthias Schumacher
aus Würzburg
2007

Chirale Arylmethoxytryptamine als 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten: Synthese, Analytik und *in-vitro*-Pharmakologie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
Naturwissenschaftliche Fakultät IV - Chemie und Pharmazie -
der Universität Regensburg



vorgelegt von
Matthias Schumacher
aus Würzburg
2007

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotion eingereicht im Februar 2007

Mündliche Prüfung: 16. März 2007

Prüfungskommission:	Prof. Dr. J. Heilmann	(Vorsitzender)
	Prof. Dr. S. Elz	(1.Gutachter)
	Prof. Dr. A. Buschauer	(2.Gutachter)
	Prof. Dr. A. Göpferich	(Dritter Prüfer)

Für Karin

Ich danke Herrn Prof. Dr. S. Elz sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge sowie die ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. H.H. Pertz und Herrn T. Görnemann für konstruktive Anregungen und die freundliche Durchführung einiger pharmakologischer Experimente.

Herrn Prof. Dr. G. Bernhardt und Frau S. Bollwein bin ich für die kapillarelektrophoretische Bestimmung der Enantiomerenreinheit zu Dank verpflichtet.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. S. Mahboobi sehr herzlich für die Überlassung größerer Mengen wertvoller Ausgangssubstanzen.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei:

Frau N. Kastner-Pustet für die zügigen und sorgfältigen chromatographischen Trennungen,

Frau Ch. Braun, Frau K. Röhl und Herrn J. Strobel für die Unterstützung bei den organpharmakologischen Tests,

Allen Mitarbeitern der zentralen Analytik der Universität Regensburg für die Hilfsbereitschaft und zuverlässige Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie die Durchführung der Elementaranalysen,

Allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für das stets gute Arbeitsklima und die freundschaftlichen Ratschläge.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Kollegen Herrn Thorsten Matzdorf und Herrn Stefan Jenning für die ausgiebigen (wissenschaftlichen) Diskussionen, für ihre Freundschaft und Hilfsbereitschaft.

1 Einleitung

- 1.1 Serotonin
 - 1.1.1 Historischer Überblick
 - 1.1.2 Vorkommen und Biochemie
- 1.2 5-HT-Rezeptoren
 - 1.2.1 Klassifizierung
 - 1.2.2 5-HT₂-Rezeptorfamilie
 - 1.2.2.1 Überblick
 - 1.2.2.2 Der 5-HT_{2B}-Rezeptor
 - 1.2.2.2.1 Historisches
 - 1.2.2.2.2 Lokalisation
 - 1.2.2.2.3 Signaltransduktion
 - 1.2.2.2.4 (Patho-)Physiologische Bedeutung
 - 1.2.2.2.5 Selektive 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten
 - 1.2.2.2.6 (Selektive) 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten
- 1.3 Zielsetzung

2 Chemische Synthese und Analytik

- 2.1 Razemische α -Methyl- und achirale Derivate von BW723C86
 - 2.1.1 Synthesestrategie
 - 2.1.2 Synthese von 5-Benzoyloxy-1*H*-indol
 - 2.1.3 Einführung der Seitenkette in 3-Stellung
 - 2.1.4 Austausch des Benzylrestes
 - 2.1.4.1 Syntheseroute
 - 2.1.4.2 Darstellung der Kopplungspartner
 - 2.1.4.2.1 Chlormethylthiophene
 - 2.1.4.2.2 Bromethylthiophene
 - 2.1.4.2.3 Cyclopentylmethylbromid
 - 2.1.4.2.4 5-Chlorpenta-1,3-dien
 - 2.1.4.3 Übersicht über die dargestellten razemischen α -Methyl- und achiralen Derivate
 - 2.1.4.4 Diastereomerenanalytik von 70
- 2.2 Variation in α -Stellung
 - 2.2.1 Darstellung von Nitromethylbenzol (125)
 - 2.2.2 Übersicht der α -variieren 2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethylamine
- 2.3 Variation in β -Stellung
 - 2.3.1 β -Methyl-verzweigte Derivate

- 2.3.2 β -Phenyl-verzweigtes Derivat
- 2.3.3 Übersicht der β -variieren 2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethylamine
- 2.4 Substitution am Indol-Stickstoff
- 2.5 Substitution des primären Amins
 - 2.5.1 Sekundäre und tertiäre Amine
 - 2.5.2 Sonderfall *N*-Methyl-Derivat
 - 2.5.3 Übersicht der dargestellten sekundären und tertiären Amine
- 2.6 4-, 6- und 7-Benzyloxyderivate
- 2.7 Optisch aktive Derivate
 - 2.7.1 Überblick über mögliche Synthesewege
 - 2.7.2 Verwendung enantiomerenreiner Synthesebausteine
 - 2.7.2.1 Propylenoxid
 - 2.7.2.2 *N*-geschütztes Methylaziridin
 - 2.7.3 Diastereoselektive Reduktion einer C=N-Doppelbindung
 - 2.7.4 Razematspaltung mittels fraktionierter Kristallisation diastereomerer Salze
 - 2.7.5 Ermittlung der absoluten Konfiguration
 - 2.7.6 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von 15
 - 2.7.7 Umsetzung zu weiteren enantiomerenreinen Derivaten
 - 2.7.7.1 Synthesestrategie
 - 2.7.7.2 Überblick der dargestellten Zielverbindungen
 - 2.7.7.3 Reinheitskontrolle
 - 2.7.7.3.1 Reinheitskontrolle der Syntheseintermediate
 - 2.7.7.3.2 Reinheitskontrolle der Zielverbindungen
- 2.8 2-Substituierte Indole
 - 2.8.1 Synthesestrategie
 - 2.8.2 Reinheitskontrolle
- 2.9 5-Benzyloxyindolpropanole
- 2.10 Machbarkeitsstudie für 7-Brom-5-hydroxy-1*H*-indol
 - 2.10.1 Überblick
 - 2.10.2 Darstellung aus Aminoethylbenzochinon
 - 2.10.2.1 Darstellung des Aminoethylbenzochinons
 - 2.10.2.2 Versuch der Zyklisierung

3 *In-vitro* pharmakologische Testmodelle

- 3.1 Allgemeine Angaben
 - 3.1.1 Allgemeine Versuchsbedingungen
 - 3.1.2 Begriffsbestimmungen

- 3.1.3 Datenanalyse und Datenpräsentation
 - 3.1.3.1 Auswertung von Konzentrations-Wirkungs-Daten
 - 3.1.3.2 Lineare Regression, Berechnung von Ausgleichsgeraden
- 3.1.4 Statistik
 - 3.1.4.1 Vergleich zweier Mittelwerte
 - 3.1.4.2 Vergleich mit einem Sollwert
- 3.2 5-HT_{2B}-Rezeptor-Testmodell am Rattenfundus
 - 3.2.1 Historischer Überblick
 - 3.2.2 Organpräparation
 - 3.2.3 Versuchsdurchführung
 - 3.2.4 Kontrollexperimente
 - 3.2.4.1 Zeitabhängige Sensitivität der Organe
 - 3.2.4.2 Lokalisierung des geeigneten Gewebes
 - 3.2.4.3 Untersuchungen mit Standardantagonisten
 - 3.2.4.3.1 SB 204741
 - 3.2.4.3.2 Yohimbin
 - 3.2.4.3.3 LY 23728
 - 3.2.5 Nicht 5-HT_{2B}-vermittelte Kontraktion
- 3.3 5-HT_{2B}-Rezeptor-Testmodell an der Schweinepulmonalarterie
- 3.4 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell an der Rattenschwanzarterie
- 3.5 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell an der Schweinekoronararterie

4 ***In-vitro* pharmakologische Ergebnisse**

- 4.1 5-HT_{2B}-Rezeptordaten
 - 4.1.1 Razemische Derivate von BW723C86 mit Variationen des „westlichen“ Aromaten
 - 4.1.2 Ersatz des Aromaten durch ringoffene π -Systeme und Cycloalkane
 - 4.1.3 Variation der Spacer-Kettenlänge
 - 4.1.4 Weitere Substituion des Spacers
 - 4.1.5 Shift des Arylmethoxyrestes im benzoiden Teil des Indols
 - 4.1.6 Alkylierung am Indol-Stickstoff
 - 4.1.7 Shift der Seitenkette
 - 4.1.8 Variation des basischen Teils
 - 4.1.8.1 Substitution der Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe
 - 4.1.8.2 Sekundäre und tertiäre Amine
 - 4.1.9 Veränderung des Substitutionsmusters der Seitenkette
 - 4.1.9.1 Variation in α -Stellung
 - 4.1.9.2 Variation in β -Stellung

- 4.1.10 Intensive Untersuchungen zum Einfluss der α -Methyl-Gruppe
- 4.1.11 Enantiomerenreine Derivate
- 4.2 Selektivitätsuntersuchungen und 5-HT_{2A}-Rezeptordaten
 - 4.2.1 Razemische Arylmethoxy- α -methyltryptamine
 - 4.2.2 Weitere Derivate mit Variation im „westlichen“ Molekülteil
 - 4.2.3 Variation des basischen Teils
 - 4.2.3.1 Substitution der Amingruppe durch eine Hydroxylgruppe
 - 4.2.3.2 Sekundäre und tertiäre Amine
 - 4.2.4 Veränderung des Substitutionsmusters der Seitenkette
 - 4.2.4.1 Variation in α -Stellung
 - 4.2.4.2 Variation in β -Stellung
 - 4.2.5 Intensive Untersuchungen zum Einfluss der α -Methyl-Gruppe
 - 4.2.6 Enantiomerenreine Derivate
 - 4.2.6.1 Ergebnisse aus dem Testmodell der Rattenschwanzarterie
 - 4.2.6.2 Diskussion der Messergebnisse
 - 4.2.6.3 Ergebnisse aus dem Testmodell der Schweinekoronararterie
 - 4.2.6.4 5-HT_{2B}/5-HT_{2A}-Selektivität

5 Zusammenfassung

6 Experimenteller Teil

- 6.1 Allgemeine Angaben
- 6.2 Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen
- 6.3 Kristallographische Daten von (*R*)-15 • HCl
- 6.4 Pharmakologische Daten
 - 6.4.1 5-HT_{2B}-Rezeptor (Rattenfundus)
 - 6.4.2 5-HT_{2B}-Rezeptor (Schweinepulmonalarterie)
 - 6.4.3 5-HT_{2A}-Rezeptor (Rattenschwanzarterie)
 - 6.4.4 5-HT_{2A}-Rezeptor (Schweinekoronararterie)

7 Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
aq.	wässrig
aromat.	aromatisch/e
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
ca.	circa
Celite	Celite 535 [®]
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethyldiazodicarboxylat
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMFDMA	Dimethylformamiddimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
D ₂ O	Deuteriumoxid
d. Th.	der Theorie
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
entspr.	entspricht
eq	Äquivalent/e
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
h	Stunde/n, auch: human/er
HOAc	Essigsäure
i-Pr	iso-Propyl
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	NMR-Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert

LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
LM	Lösemittel
m	mouse (Maus), murin
M	mol / L
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute/n
M ⁺⁺	Molekölion
MS	Massenspektrum
m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
NaOAc	Natriumacetat
n. b.	nicht bestimmt
n-BuLi	n-Butyllithium
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NS	Niederschlag
o.g.	oben genannt/e
org.	organisch/e
PE	Petrolether
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylphosphin
<i>rac</i>	razemisch, Razemat
r	rat (Ratte)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite/n
SC	Säulenchromatographie
Sdp.	Siedepunkt
SiO ₂	Kieselgel
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl-

Temp.	Temperatur
tert	tertiär/e
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl
vgl.	vergleiche

1 Einleitung

1.1 Serotonin

1.1.1 Historischer Überblick^[E1]

Vor annähernd eineinhalb Jahrhunderten wurde erstmals die Existenz einer vasokonstriktorisches Komponente im Blut vermutet^[E2]. Die Isolierung aus Rinderserum und chemische Charakterisierung gelang Ende der 1940er Jahre^[E3,E4,E5,E6]. Es wurde vorgeschlagen diese kristalline, kreatinin-haltige Verbindung aufgrund ihrer Herkunft und „gefäßtonisierenden“ Wirkung als Serotonin zu bezeichnen. Im Jahre 1951 wurde dann erstmals Serotonin-Kreatininsulfat-monohydrat synthetisiert^[E7,E8].

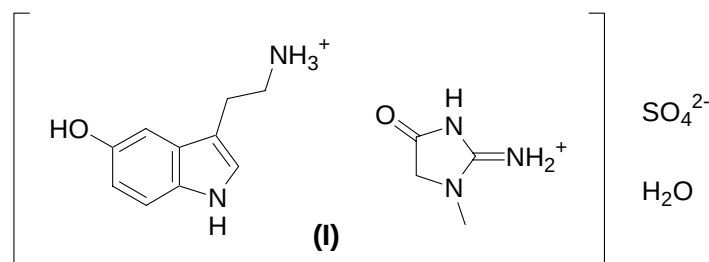


Abb. 1-1: Serotonin-Kreatininsulfat-monohydrat

Einige Jahre zuvor konnte aus der Mukosa des Gastrointestinaltraktes eine bis dato unbekannte, pharmakologisch wirksame Substanz isoliert werden, die in höheren Konzentrationen in den enterochromaffinen Zellen lokalisiert war und *in-vitro* Organpräparate wie Intestinalmuskulatur und Uterus kontrahierte – das „Enteramin“^[E9,E10]. Aufgrund seines gleichen pharmakologischen Profils wurde die strukturelle Identität mit 2-(5-Hydroxy-3-indolyl)ethanamin (Serotonin) festgestellt. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch *Reid et al.*^[E11,E12] für ihr Thrombocytin. Als bald setzte sich die Bezeichnung 5-HT als Abkürzung für 5-Hydroxytryptamin durch.

1.1.2 Vorkommen und Biochemie^[E13]

Serotonin wirkt im Organismus von Säugetieren als Neurotransmitter. Im menschlichen Körper kommt der größte Teil extraneuronal in den enterochromaffinen Zellen der Gastrointestinalmukosa vor, wo es in Vesikeln gespeichert und in Reaktion auf verschiedene Reize sowohl auf der luminalen als auch der basolateralen Seite freigesetzt werden kann. Auf der basolateralen Seite freigesetztes Serotonin gelangt ins Kapillarblut und wird dort von Thrombozyten aufgenommen. Die Aufnahme erfolgt über ein Transportprotein (*carrier*), welches mit dem der serotoninergen Neurone identisch ist. Die Blutplättchen stellen somit die bedeutenste Quelle für kardiovaskuläres Serotonin dar^[E14]. Demgegenüber ist die Menge an neuronal gespeichertem 5-HT gering.

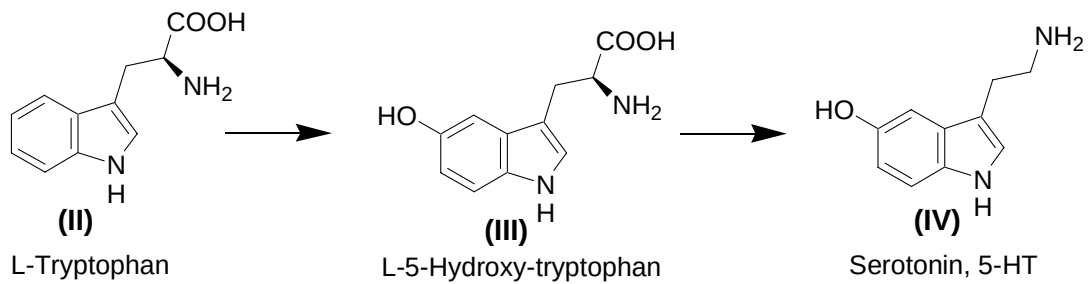


Abb. 1-2: Biosynthese von Serotonin

5-HT entsteht im Organismus aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan^[E15]. Die Biosynthese verläuft über eine Hydroxylierung in 5-Stellung durch die L-Tryptophan-Hydroxylase (Coenzym 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin) und anschließende Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung durch die unspezifische Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylase (Abb. 1-2).

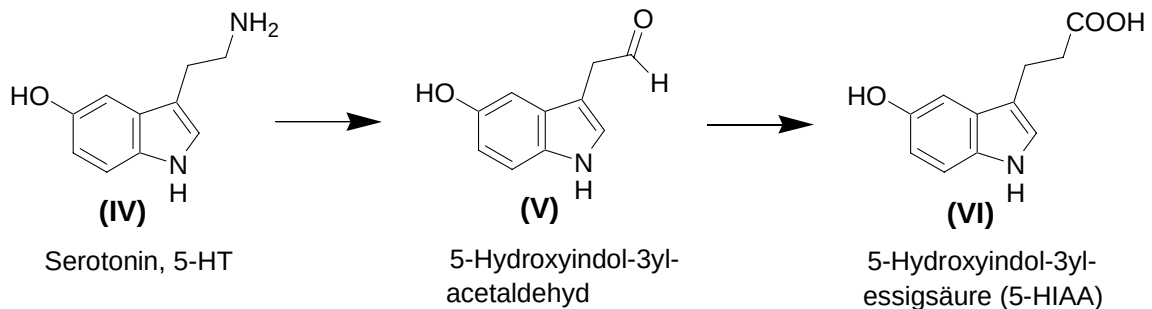


Abb. 1-3: Metabolismus von 5-HT

Der Hauptmetabolismus von 5-HT führt katalysiert durch das Enzym Monoaminoxidase-A (MAO-A) zunächst zu einer Oxidation zu 5-Hydroxy-3-indolylacetaldehyd. Der entstehende Aldehyd wird überwiegend durch Aldehyd-Dehydrogenase zu 5-Hydroxy-3-indolylessigsäure (5-HIAA) oxidiert und renal eliminiert^[E13].

1.2 5-HT-Rezeptoren

1.2.1 Klassifizierung

Derzeit sind 14 verschiedene 5-HT Rezeptoren bekannt, die aufgrund ihrer physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften, ihrer Aminosäuresequenz und Genlokalisierung sowie anhand ihres Mechanismus der Signaltransduktion in sieben Gruppen (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇) eingeteilt werden. Die Verwendung von Kleinbuchstaben bei der Rezeptorbezeichnung (z.B. 5-HT_{5A}, 5-HT₆) wird nach IUPHAR Nomenklatur dann empfohlen, wenn Informationen über die funktionelle Bedeutung des Rezeptors fehlen, auch wenn die Aminosäuresequenz bereits bekannt ist..

Rezeptortyp		Vorkommen	Effektor	Gen	Struktur
5-HT₁	5-HT_{1A}	neuronal, hauptsächlich im ZNS	G _{i/o} cAMP↓	HTR1A	7 TM
	5-HT_{1B}	ZNS, periphere Nerven	G _{i/o} cAMP↓	HTR1B	7 TM
	5-HT_{1D}	hauptsächlich ZNS	G _{i/o} cAMP↓	HTR1D	7 TM
	5-HT_{1E}	ZNS	G _{i/o} cAMP↓	HTR1E	7 TM
	5-HT_{1F}	hauptsächlich ZNS	G _{i/o} cAMP↓	HTR1F	7 TM
5-HT₂	5-HT_{2A}	glatte Gefäßmuskeln, Blutplättchen, ZNS, GI-Trakt, Lunge	G _{q/11} IP ₃ /DAG↑	HTR2A	7 TM
	5-HT_{2B}	kardiovaskulär, GI-Trakt, ZNS	G _{q/11} IP ₃ /DAG↑	HTR2B	7 TM
	5-HT_{2C}	ZNS	G _{q/11} IP ₃ /DAG↑	HTR2C	7 TM
5-HT₃		periphere und zentrale Neurone	Liganden-gesteuerter Ionenkanal	HTR3	5 x 4 TM
5-HT₄		GI-Trakt, ZNS, Herz, Harnblase	G _s cAMP↑	HTR4	7 TM
5-HT₅	5-HT_{5A}	ZNS	G _{i/o} cAMP↓	HTR5A	7 TM
	5-HT_{5B}	ZNS	unbekannt	HTR5B	7 TM
5-HT₆		ZNS	G _s cAMP↑	HTR6	7 TM
5-HT₇		ZNS	G _s cAMP↑	HTR7	7 TM

Tab. 1-1: Klassifizierung von 5-HT-Rezeptoren^[E16,E17]

Mit Ausnahme des 5-HT₃ Rezeptors handelt es sich bei allen bis heute bekannten Serotonin-Rezeptoren um G-Protein gekoppelte Rezeptoren^[E16-E20] mit sieben transmembranären Domänen. Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal und setzt sich aus fünf Untereinheiten zusammen. Im inaktiven Zustand sind G-Proteine (Guaninnukleotid-bindendes Protein) Heterotrimere, die aus je einer α -, β - und γ -Untereinheit bestehen. Von jeder dieser Untereinheiten existieren zahlreiche Isoformen. In Abhängigkeit ihrer α -Untereinheit werden die G-Protein gekoppelten Rezeptoren unter anderem in die Subfamilien G_s, G_{i/o}, G_{q/11} eingeteilt, die sich in ihrer jeweiligen Signaltransduktionskaskade unterscheiden. G_s-gekoppelte Rezeptoren stimulieren die Adenylylzyklase und erhöhen damit die intrazelluläre cAMP-Konzentration, während eine Aktivierung von G_{i/o}-gekoppelten Rezeptoren die Adenylylzyklase inhibiert. Die G_{q/11}-gekoppelten Rezeptoren entfalten ihre Wirkung demgegenüber über eine Aktivierung der Phospholipase C und führen damit zu einem Anstieg der *second messenger* Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und 1,2-Diacylglycerol (DAG).

1.2.2 5-HT₂-Rezeptorfamilie

1.2.2.1 Überblick

Bisher sind drei 5-HT₂ Rezeptorsubtypen bekannt und charakterisiert^[E21], nämlich 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}. Alle drei 5-HT₂ Rezeptorsubtypen zeichnen sich durch eine 70 - 80%ige Homologie der Aminosäuresequenz in den transmembranären Domänen aus^[E20] und sind G_{q/11}-gekoppelt. Nach Interaktion eines Agonisten mit der Bindungsstelle des Rezeptorproteins tritt eine Konformationsänderung des Proteins ein, die zur Aktivierung des Rezeptors und damit zu einer Weiterleitung des Signals in die Zelle führt. Dies geschieht durch Übertragung auf ein oder mehrere G-Proteine. Das trimere G-Protein spaltet sich dann in ein aus β - und γ -Untereinheit bestehendes Dimer und eine durch GDP/GTP-Austausch aktivierte α -Untereinheit. Diese kann die membranständige Phospholipase C- β (PLC) aktivieren, die dann Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu den beiden *second messengern* DAG und IP₃ hydrolysiert. DAG aktiviert die Ca²⁺-abhängige Proteinkinase C, die sowohl an der Gentranskription als auch an der Regulation von Ionenkanälen beteiligt ist. IP₃ aktiviert IP₃-gesteuerte Calciumkanäle des endoplasmatischen Retikulums und führt so zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration.

1.2.2.2 Der 5-HT_{2B}-Rezeptor

1.2.2.2.1 Historisches

Die gegenüber 5-HT außerordentlich sensiblen Streifen des Rattenfundus sind schon seit Ende der 1950er Jahre bekannt^[E22]. Bereits mit Konzentrationen von 10^{-9} M sind deutlich messbare Kontraktionen zu erreichen. Der dafür verantwortliche Rezeptor war jedoch unbekannt. Im Jahr 1986 sortierten ihn *Bradley et al.*^[E23] schließlich in die Gruppe der „5-HT₁-ähnlichen“ ein. Da er sowohl einige Eigenschaften des klassischen 5-HT₂-Rezeptors (heute 5-HT_{2A}) aufweist^[E24,E25] als auch Ähnlichkeit mit dem 5-HT_{2C}-Rezeptor (früher 5-HT_{1C})^[E26], mit diesem aber nicht identisch ist^[E27,E28], benannte ihn *Kursar et al.*^[E29] dann als 5-HT_{2F} (Fundus). Heute bezeichnet man ihn als 5-HT_{2B}-Rezeptor^[E16].

1.2.2.2.2 Lokalisation

Lange Zeit war wenig über die Lokalisation des 5-HT_{2B}-Rezeptors bekannt. *Foguet et al.*^[E30] wiesen im Jahr 1992 in einer Vielzahl von Geweben mRNA des Rezeptors nach, darunter in Fundus, Darm, Herz, Niere, Lunge und Gehirn der Ratte. Immunohistochemisch wurde dieser Rezeptor in Nagern sowohl im endothelialen als auch im glattmuskulären Kompartiment der Blutgefäße^[E31-E34], im Herzen,^[E31,E35,E36] im Nervengewebe und der Muskulatur des Darms^[E31,E35,E37,E38] sowie in Osteoblasten^[E39] gefunden. Im zentralen Nervensystem fand man den Rezeptor in Kernen des Cerebellums, im lateralen Septum, im Hypothalamus^[E31,E40] und in dorsalen Raphe Kernen^[E41]. In menschlichen Geweben ergibt sich ein sehr ähnliches Muster^[E42-E46]. Die Hauptgebiete der 5-HT_{2B}-Rezeptor Expression sind somit im kardiovaskulären Bereich, im Gastrointestinaltrakt sowie im zentralen Nervensystem lokalisiert.

1.2.2.2.3 Signaltransduktion

Die Signaltransduktion des 5-HT_{2B}-Rezeptors wurde in letzter Zeit detailliert untersucht. Sowohl in Zelllinien mit klonierten 5-HT_{2B}-Rezeptoren^[E47-E53] als auch in Zelllinien mit endogenen 5-HT_{2B}-Rezeptoren^[E42,E54] führt dessen Aktivierung zu gesteigerter Phospholipase-C vermittelter Inositoltrisphosphat-Produktion. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass auch eine Stimulation der Phospholipase A₂ eintritt^[E55], was zu einer Freisetzung von Arachidonsäure führt. Der beobachtete Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration^[E42,E52,E56-E62] ist wahrscheinlich auf die IP₃-vermittelte Freisetzung des Calciums aus den Speichern des endoplasmatischen Retikulums zurückzuführen. Die Aktivierung der 5-HT_{2B}-Rezeptoren im Rattenfundus scheint jedoch die Calciumkonzentration des

Cytoplasmas nicht nur durch eine Freisetzung aus intrazellulären, Ryanodin-sensitiven Speichern zu erhöhen, sondern auch durch spannungsabhängige Nitrendipin-sensitive Calciumkanäle^[E60]. Auch *Ullmer et al.*^[E42] zeigten eine IP₃-unabhängige Calciumfreisetzung: an Endothelzellen der Pulmonalarterie.

An der Signaltransduktion des 5-HT_{2B}-Rezeptors kann der *second messenger* NO beteiligt sein. Dies kann sowohl über eine Aktivierung der konstitutiven NO-Synthase (cNOS) als auch der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) geschehen^[E50]. Bei letzterer scheint die α -Untereinheit des G _{α 13}-Proteins eine entscheidende Rolle zu spielen, da entsprechende Antikörper die iNOS-Aktivierung verhindern, auf die cNOS Effekte aber keinen Einfluss haben.

Die Signaltransduktion des 5-HT_{2B}-Rezeptors bleibt jedoch nicht auf diese Wege beschränkt. So wird die Stimulation von kardialen und glattmuskulären 5-HT_{2B}-Rezeptoren über eine Aktivierung von MAP-Kinasen mit fibrotischen Veränderungen im Herzmuskel und Gefäßsystem in Verbindung gebracht^[E45,E63-65]. Darüber hinaus soll der 5-HT_{2B}-Rezeptor auch an der Regulation weiterer intrazellulärer Proteinkinasen beteiligt sein und somit eine wichtige Rolle in der Zellproliferation spielen^[E45,E66-E68].

1.2.2.2.4 (Patho-)Physiologische Bedeutung

In der aktuellen Literatur wird eine Vielzahl möglicher physiologischer und pathophysiologischer Bedeutungen des 5-HT_{2B}-Rezeptors diskutiert.

Da der Rezeptor in Blutgefäßen sowohl auf glatten Muskelzellen als auch auf Endothelzellen zu finden ist, liegt eine Beteiligung von 5-HT_{2B}-Rezeptoren an der Regelung des Gefäßtonus nahe. So sollen 5-HT_{2B}-Rezeptoren bei mineralocorticoid- und salzinduzierter Hypertonie eine Rolle spielen. Man fand bei derart behandelten Ratten einen Anstieg von 5-HT_{2B}-Rezeptor-mRNA und eine gesteigerte Kontraktilität der Gefäße durch den selektiven 5-HT_{2B}-Agonisten BW723C86, nicht aber durch 5-HT^[E69,E70]. Verantwortlich soll dafür ein Shift von 5-HT_{2A}- hin zu 5-HT_{2B}-Rezeptoren sein, der im Laufe der mineralocorticoid-induzierten Hypertension auftritt^[E71,E72]. Experimente mit 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten stützen diese These.

Da der 5-HT_{2B}-Rezeptor auch im Endothel meningealer Blutgefäße auftritt und über die Freisetzung von NO zu einer schnellen Vasorelaxation führt, liegt die Vermutung für dessen Beteiligung in der Migräneentstehung nahe^[E73]. Er stellt somit eine mögliche Zielstruktur für die Migräneprophylaxe dar^[E74,E75].

Des weiteren ist der 5-HT_{2B}-Rezeptor im Gastrointestinaltrakt zu finden und wird in Zusammenhang mit gastrointestinalen Beschwerden gebracht. Obwohl die pathophysiologischen Zusammenhänge weiterhin weitgehend unklar sind, gilt eine

Beteiligung von Serotoninrezeptoren als sicher. In Studien zeigte sich, dass 5-HT unverzüglich viscerale sensorische Neurone sensibilisiert, was zu einer gesteigerten Schmerzantwort – ähnlich der bei Reizdarmsyndrom – führt^[E76,E77].

Es gibt Anzeichen dafür, dass 5-HT_{2B}-Rezeptoren in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen. Erstens werden sie in der menschlichen Darmwand exprimiert^[E78,E79] und zweitens kann deren Aktivierung über die Produktion von NO zu einer Sensibilisierung von sensorischen Nervenfasern führen^[E80,E81]. Drittens sind Substanzen zur Behandlung von Reizdarm und verwandten Erkrankungen im klinischen Einsatz, die auch hohe Potenz an 5-HT_{2B}-Rezeptoren aufweisen^[E82,E83], wie zum Beispiel Mianserin ($pK_i = 8,3$ ^[E84]) oder Pizotifen ($pK_i = 7,4$ ^[E85]).

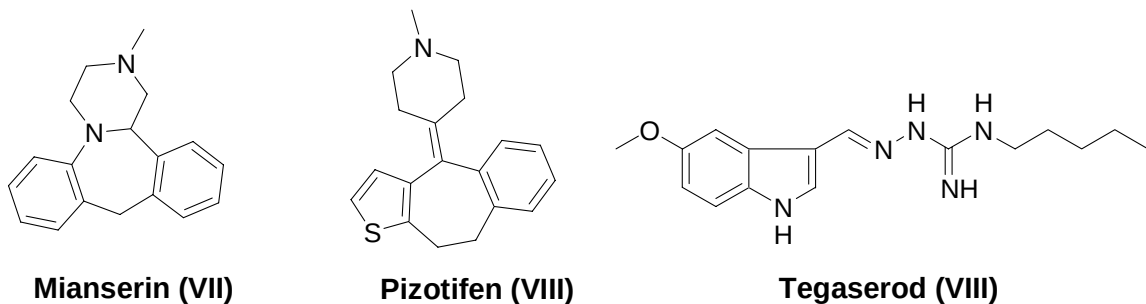


Abb.1-4: Strukturformeln von Mianserin, Pizotifen und Tegaserod

Auch die als 5-HT₄-Rezeptoragonist bekannte und für die Behandlung des Reizdarms seit 2002 zugelassene Substanz Tegaserod weist in *in-vitro* pharmakologischen Testmodellen ähnliche Affinitäten zu 5-HT_{2B}- wie zu 5-HT₄-Rezeptoren auf^[E86].

5-HT ₄ (h)			Rattenoesophagus		5-HT _{2B} (h)	Rattenfundus
pK_i	pEC_{50}	IA [%] ^{a)}	pEC_{50}	IA [%]	pK_i	pA_2
$8,4 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,2$	99 (97-101)	$8,2 \pm 0,2$	73 (69 - 80)	$8,4 \pm 0,1$	$8,3 \pm 0,2$

Tab. 1-2: Selektivitätsprofil von Tegaserod^[E86]. Bei den angegebenen Fehlern handelt es sich jeweils um die Standardabweichung. (h) = Mensch (human) IA = intrinsische Aktivität ^{a)} cAMP-Akkumulation

Ob für das klinische Profil der eingesetzten Substanzen auch 5-HT_{2B}-vermittelte Effekte eine Rolle spielen ist noch genauer zu untersuchen.

Darüber hinaus spielt der 5-HT_{2B}-Rezeptor eine wichtige Rolle in der Zelldifferenzierung^[E87,E88] und -proliferation^[E89], nicht nur während der Embryogenese. So führt seine Inaktivierung bei Mäusen, durch knock out oder Behandlung mit Antagonisten, zu nicht lebensfähigen Tieren mit schwersten Defekten im Herz-Kreislaufsystem^[E90]. Auch wird die Stimulation von kardialen und glattmuskulären 5-HT_{2B}-Rezeptoren beim Menschen mit fibrotischen Veränderungen im Herzmuskel und Gefäßsystem in Verbindung

gebracht^[E45,E63-E65]. Dieser Mechanismus kann auch die unter Therapie z.B. mit Fenfluramin ($pK = 6,4^{[E63]}$), Norfenfluramin ($pK = 7,2^{[E63]}$ bzw. $8,0^{[E91]}$) und Pergolid ($pEC_{50} = 8,4^{[E92]}$) auftretenden Herzklappenschäden und pulmonale Hypertonie erklären.

Eine Aktivierung von 5-HT_{2B}-Rezeptoren im zentralen Nervensystem wird mit anxiolytischen Effekten^[E93,E94,E95] und mit gesteigerter Nahrungsaufnahme^[E96] in Zusammenhang gebracht. Ob es sich hierbei jedoch mit Sicherheit um 5-HT_{2B}-Rezeptor vermittelte Effekte handelt, kann nach derzeitiger Literaturlage nicht gesagt werden. Dies ist vor allem der relativ geringen 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} Selektivität der in den Studien verwandten Rezeptoragonisten (mCPP und BW723C86) geschuldet.

	5-HT _{2B} $pK_i \pm \text{SEM}$	5-HT _{2C} $pK_i \pm \text{SEM}$
BW723C86	$7,33 \pm 0,08$	$7,11 \pm 0,21$
mCPP	$7,39 \pm 0,02$	$7,85 \pm 0,07$

Tab. 1-3: Selektivitätsprofil von BW723C86 und mCPP^[E97]. Ergebnisse aus Radioligandbindungsstudien an humanen rekombinanten 5-HT-Rezeptoren

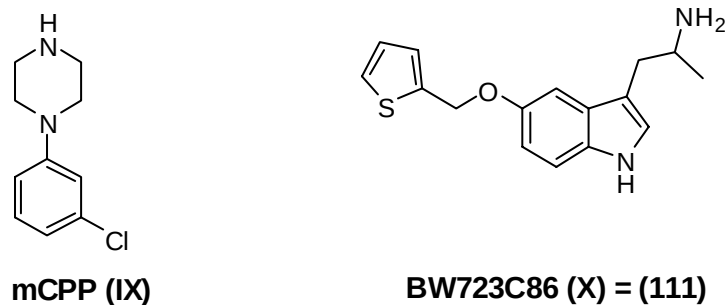


Abb.1-5: Strukturformeln von mCPP und BW723C86

1.2.2.2.5 Selektive 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten

Es ist mittlerweile eine Vielzahl an mehr oder weniger selektiven Antagonisten bekannt^[E98]. Diese lassen sich nach ihrem Grundgerüst in mehrere Gruppen einteilen:

- Arylharnstoffe
- Arylpiperazine
- Indolonaphthyridine
- Pyrimidine
- Tetrahydro- β -carboline
- Spiropiperidine

Die Klasse der Arylharnstoffe wurde ursprünglich von der Firma SmithKline Beecham entwickelt und stellt mit den Verbindungen SB200646A^[E99], SB204741^[E100] sowie SB206553^[E101] die prominentesten Vertreter von 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten für den Einsatz als pharmakologische Werkzeuge.

Allen gemein ist die hohe Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die 5-HT_{2C}-Rezeptorselektivität bleibt jedoch teilweise sehr gering.

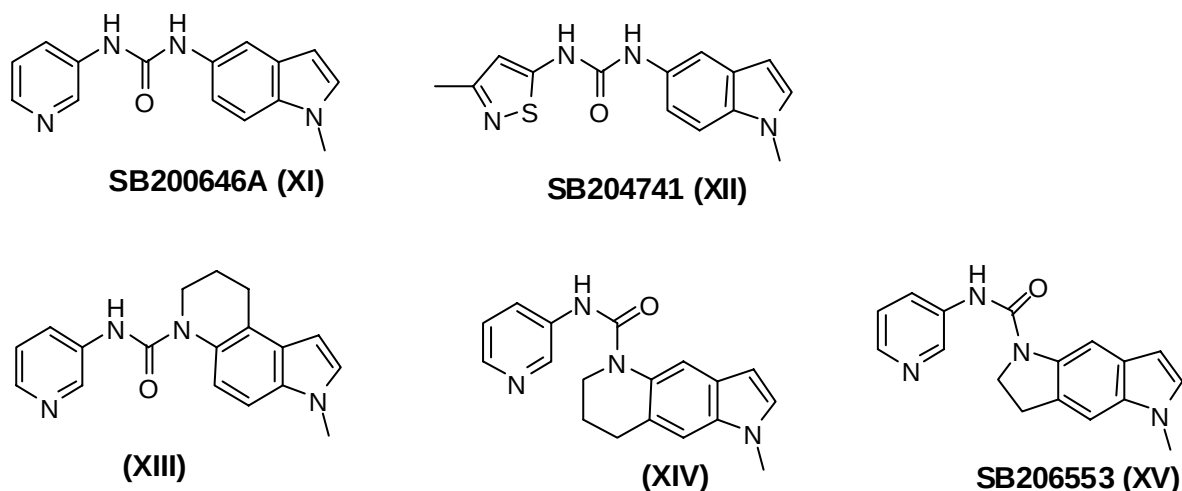


Abb.1-6: Strukturformeln von Arylharnstoffen

Verb.	Name	5-HT _{2A} (pK _i)	5-HT _{2B} (pA ₂)	5-HT _{2C} (pA ₂)
XI	SB200646A	<5,2	7,41	6,96
XII	SB204741	<5,2	7,95	5,82
XIII	---	<5,2	7,22	<5,2
XIV	---	<5,2	7,27	5,39
XV	SB206553	5,79	8,48	8,00

Tab. 1-4: Selektivitätsprofil von Arylharnstoffen

Dies ist zum Beispiel bei der ersten Substanz dieser Klasse SB200646A mit nur dreimal höherer Affinität zum 5-HT_{2B}-Rezeptor der Fall. Rigidisierung mit Hilfe eines Sechsrings senkt die 5-HT_{2C}-Potenz der Verbindungen (**XIII** und **XIV** gegenüber **XI**) bedeutend und beschert so Selektivität im Bereich von zwei Zehnerpotenzen. Die potentesten Derivate dieser Substanzklasse stellen schließlich die Derivate mit Methylisothiazol-Ring (SB204741) und die mit einem Fünfring rigidisierte Verbindung SB206553 dar.

Auch Arylpiperazine zeigen Antagonismus am 5-HT_{2B}-Rezeptor. Dazu zählen sowohl EGIS7625 als auch der partielle Agonist mCPP.

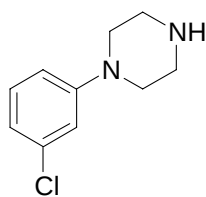
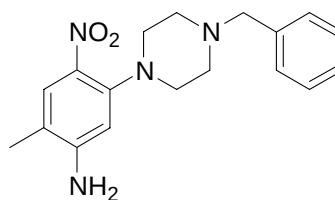
**mCPP (IX)****EGIS7625 (XVI)**

Abb.1-7: Strukturformeln von Arylpiperazinen

Verb.	Name	5-HT _{2A} (pK _i)	5-HT _{2B} (pA ₂)	5-HT _{2C} (pA ₂)
XVI	EGIS7625	6,5	9,4	7,0

Tab. 1-5: Selektivitätsprofil von EGIS7625^[E98]

EGIS7625 ist mit einem pA₂-Wert im nanomolaren Bereich einer der potentesten 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten überhaupt. Die Selektivität gegenüber 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}-Rezeptoren liegt ebenfalls im Bereich von über zwei log-Einheiten. mCPP wirkt agonistisch und wird deshalb in Kapitel 1.2.2.2.5 vorgestellt.

Sowohl unter den Pyrimidinen^[E102] als auch den Indolonaphthyridinen^[E103] sind sehr potente und selektive 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten zu finden: RS27354, RS127445^[E104] und SDZSER082.

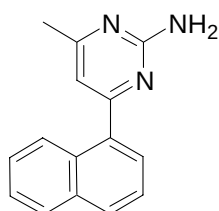
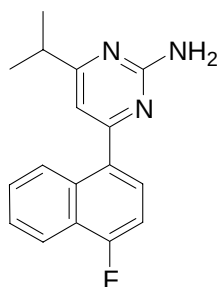
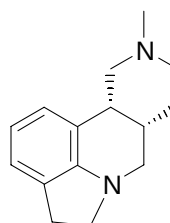
**RS27354 (XVII)****RS127445 (XVIII)****SDZSER082 (XIX)**

Abb.1-8: Strukturformeln von Pyrimidinen und des Indolonaphthyridins SDZSER082

Besonders hervorzuheben ist RS127445 (= MT500) mit einem pA₂-Wert von 9,5 im Rattenfundusmodell und mehr als 1000-facher Selektivität gegenüber den beiden anderen 5-HT₂-Rezeptorsubtypen.

Verb.	Name	5-HT _{2A} (pK _i)	5-HT _{2B} (pA ₂)	5-HT _{2C}
XVIII	RS127445	6,3	9,5	6,4 (pK _i)
XIX	SDZSER082	6,2	7,34	7,3 (pK _B)

Tab. 1-6: Selektivitätsprofil von RS127445 und SDZSER082

Eine weitere Substanzklasse von 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten stellen die Tetrahydro- β -carboline^[E105,E106] dar. Dazu gehört beispielsweise das Alkaloid Yohimbin mit nur geringer 5-HT_{2B}-Potenz.

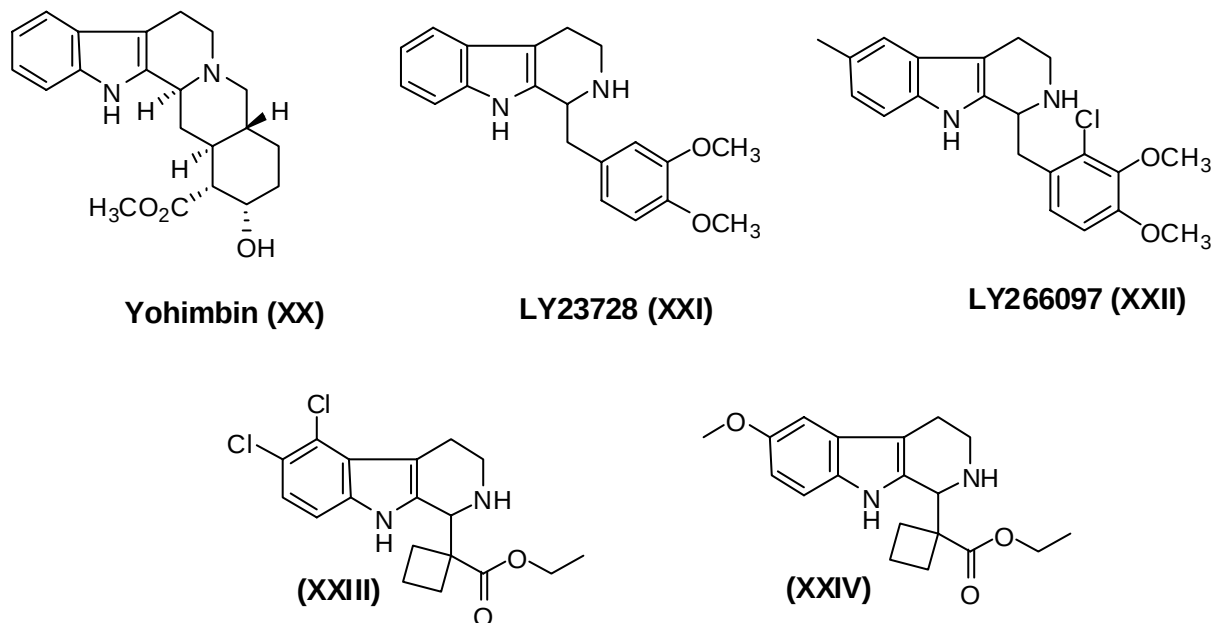


Abb.1-9: Strukturformeln von Tetrahydro- β -carbolinen

Verb.	Name	5-HT _{2A} (pK _i)	5-HT _{2B} (pK _B)	5-HT _{2C} (pK _i)
XX	Yohimbin	5,79	6,92	<5,00
XXI	LY23728	7,18	9,17	6,90
XXII	LY266097	7,71	9,80	7,61
XXIII	---	7,52 ^{a)}	9,02 ^{a)}	7,46 ^{a)}
XXIV	---	5,77 ^{a)}	8,77 ^{a)}	7,10 ^{a)}

Tab. 1-7: Selektivitätsprofil von Tetrahydro- β -carbolinen^{a)} pIC₅₀

Weiterentwicklungen sind LY-23728 oder LY266097. Daneben sind auch Derivate mit Cyclobutancarbonsäureester-Partialstruktur (**XXIII** und **XXIV**) in der Literatur^[E107] beschrieben.

Ein *virtual screening* der Gruppe um Tam ergab zahlreiche Spiropiperidine^[E108] als aussichtsreiche 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten. Die Potenz der Verbindungen liegt im Bereich von bis zu 10^{-8,7} M.

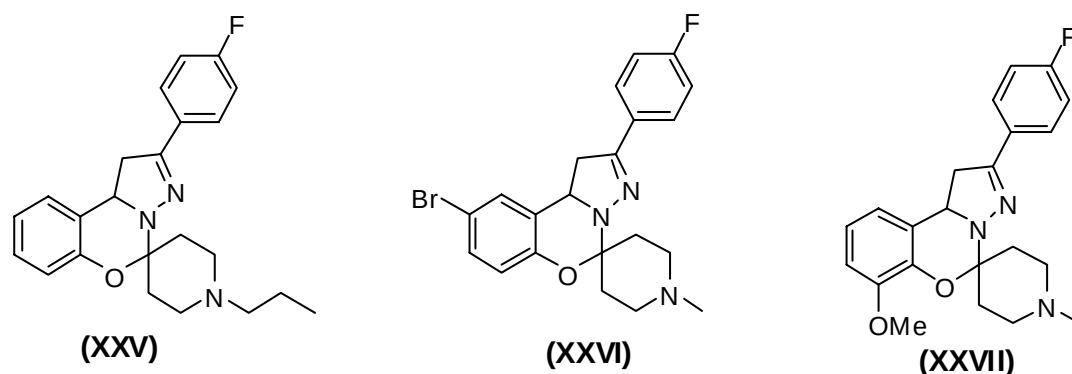


Abb.1-10: Strukturformeln von Spiropiperidinen

Verb.	XXV	XXVI	XXVII
5-HT _{2B} (pIC ₅₀)	8,74	7,52	7,34

Tab. 1-8: 5-HT_{2B}-Potenz von Spiropiperidinen

Darüber hinaus sind in mehreren Patentschriften^[E109-E112] weitere selektive und teilweise auch sehr potente Verbindungen benannt, allesamt mit dem Ziel 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonismus.

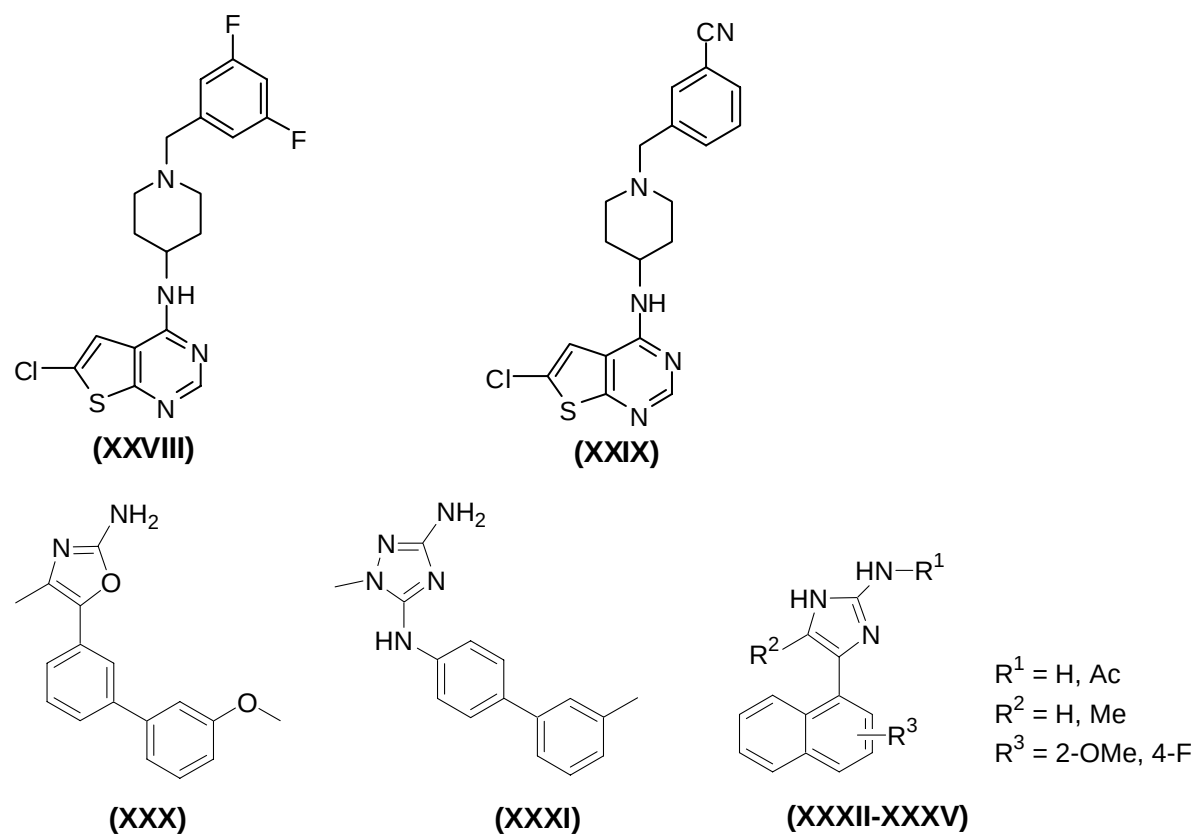


Abb.1-11: Strukturformeln von weiteren 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten

Verb.	R ¹	R ²	R ³	5-HT _{2A} (pK _i)	5-HT _{2B} (pK _i)	5-HT _{2C} (pK _i)
XXVIII	---	---	---	6,59	9,10	n.b.
XXIX	---	---	---	n.b.	9,27	n.b.
XXX	---	---	---	< 6,0	> 7,0	< 6,0
XXXI	---	---	---	< 6,0	> 7,0	< 6,0
XXXII	Ac	H	2-OMe	< 6,5	> 7,0	< 6,5
XXXIII	Ac	H	4-F	< 5,5	> 7,0	< 5,5
XXXIV	H	H	2-OMe	< 6,0	> 7,0	< 6,5
XXXV	H	Me	2-OMe	< 6,5	> 7,0	< 7,0

Tab. 1-9: Selektivitätsprofil von weiteren 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten

Auch in der Substanzklasse der Ergoline sind viele 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten zu finden. Den meisten gemein ist jedoch ihre geringe Selektivität, vor allem auch gegenüber den 5-HT₁-Rezeptorsubtypen. Nachfolgend sind drei Derivate beispielhaft dargestellt.

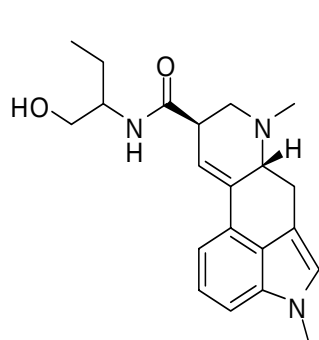
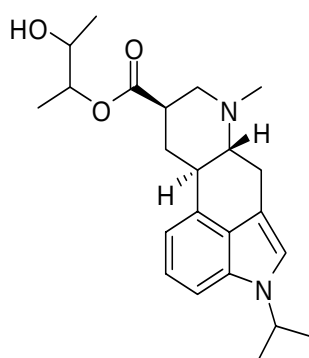
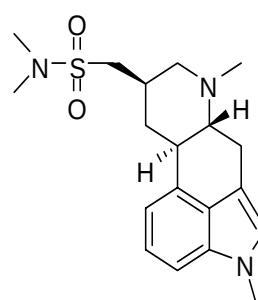
**Methysergid (XXXVI)****LY53857 (XXXVII)****Mesulergin (XXXVIII)**

Abb.1-12: Strukturformeln von ausgewählten Ergolinen

Verb.	Name	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
XXXVI	Methysergid	8,40	9,44	8,60
XXXVII	LY53857	7,60	8,80	n.b.
XXXVIII	Mesulergin	7,34	8,46	8,74

Tab. 1-10: Selektivitätsprofil (pK_i-Werte) von Ergolinen^[E97,E113,E114].

1.2.2.2.6 (Selektive) 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten

Gegenwärtig ist eine Reihe von Verbindungen bekannt, die agonistisch an 5-HT_{2B}-Rezeptoren wirken. Problematisch hingegen stellt sich meist ihre Selektivität dar. Die aus funktionellen Assays stammenden Daten sind für einige ausgewählte Agonisten im Folgenden dargestellt.

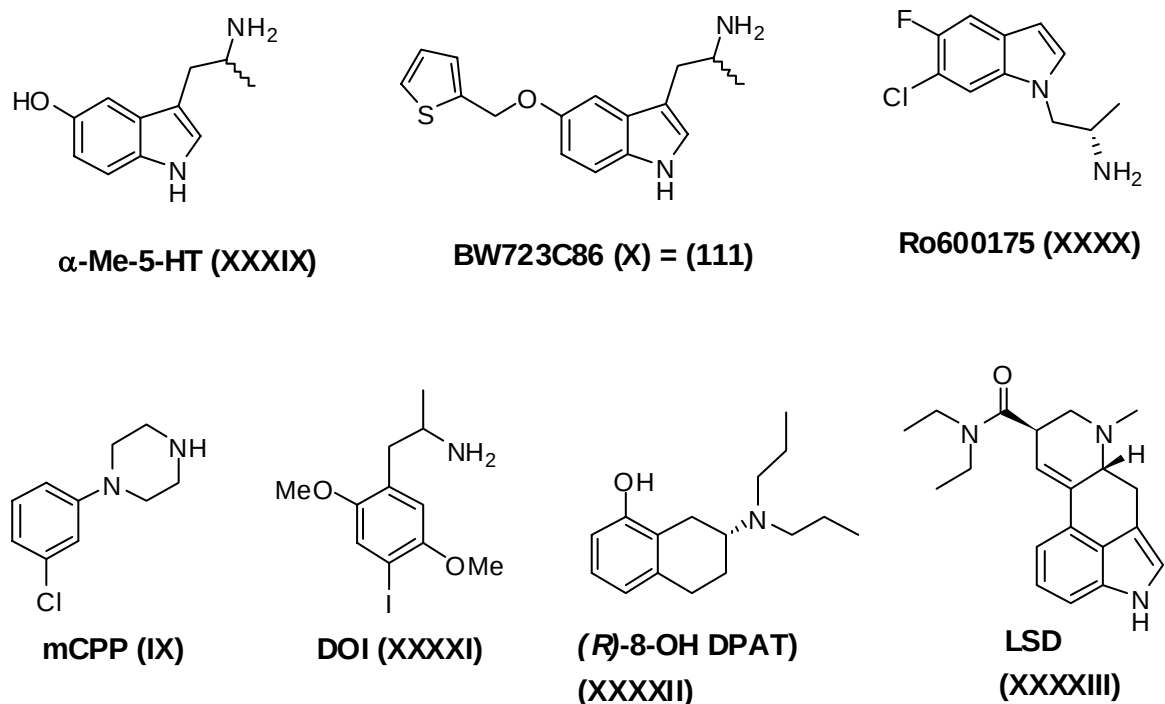


Abb.1-13: Strukturformeln von 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten

	5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
	pEC ₅₀	IA	pEC ₅₀	IA	pEC ₅₀	IA
5-HT	7,51 ± 0,06	1,02	8,68 ± 0,09	1,06	8,24 ± 0,06	0,97
α-Me-5-HT	7,39 ± 0,04	0,97	8,70 ± 0,04	0,77	7,94 ± 0,05	0,92
BW723C86	6,66 ± 0,13	0,43	8,97 ± 0,14	0,83	7,03 ± 0,07	0,51
Ro600175	6,35 ± 0,09	0,69	9,05 ± 0,29	0,79	7,49 ± 0,08	0,84
mCPP	6,65 ± 0,11	0,22	7,20 ± 0,20	0,24	7,09 ± 0,04	0,65
DOI	9,05 ± 0,11	0,61	8,85 ± 0,13	0,65	8,10 ± 0,11	0,57
(R)-8-OH DPAT	< 5,0	0,3	6,05 ± 0,10	0,78	n.b.	< 0,10
LSD	7,67 ± 0,14	0,44	8,05 ± 0,13	0,51	7,34 ± 0,06	0,29

Tab. 1-11: Selektivitätsprofil von 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten^[E57]. pEC₅₀ und IA (intrinsische Aktivität) bestimmt mittels intrazellulärer Ca²⁺-Zunahme in rekombinanten humanen 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} CHO-Zellen.

Mit BW723C86 und Ro600175 existieren zwei gut charakterisierte Verbindungen, die fast vollen 5-HT_{2B}-Agonismus aufweisen und nach *Porter et al.*^[E57] auch ansprechende

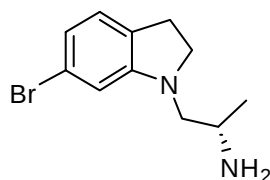
Selektivitätswerte bezüglich den nahe verwandten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweisen. Leider ergaben Untersuchungen einer anderen Arbeitsgruppe^[E115] erhebliche Abweichungen hinsichtlich der Potenz und Selektivität (vgl. Tab. 1-11 und Tab. 1-12).

Aus beiden Tabellen sind des weiteren noch die Werte für den partiellen Agonisten mCPP ersichtlich. Auch die vor allem aufgrund ihres 5-HT_{2A}-Agonismus bekannten Verbindungen DOI und LSD sind potente Liganden an 5-HT_{2B}-Rezeptoren. Aus der OH-DPAT-Reihe ist ein Vertreter aufgeführt: der 5-HT_{1A}-Ligand (*R*)-8-OH-DPAT (pK_i 5-HT_{1A}=8,5^[E116]).

	5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
	pEC ₅₀	IA	pEC ₅₀	IA
5-HT	8,52 ± 0,03	1,02	8,87 ± 0,05	1,05
BW723C86	8,10 ± 0,10	1,08	8,14 ± 0,08	1,04
Ro600175	7,26 ± 0,10	0,91	8,34 ± 0,14	0,91
mCPP	6,98 ± 0,18	0,38	8,41 ± 0,18	1
DOI	7,98 ± 0,07	1,04	8,55 ± 0,03	1,02

Tab. 1-12: Selektivitätsprofil von 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten^[E115]. pEC₅₀ und IA (intrinsische Aktivität) bestimmt mittels ³[H]PI-Abbau in rekombinanten humanen 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} CHO-Zellen.

Mit VER3323 existiert darüber hinaus noch ein 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} unselektiver Agonist.



VER3323
(XXXIV)

Abb.1-13: Strukturformeln von VER3323

Verb.	Name	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
XXXIV	VER3323	5,96	7,38	7,11

Tab. 1-13: Selektivitätsprofil (pK_i-Werte) von VER3323^[E117].

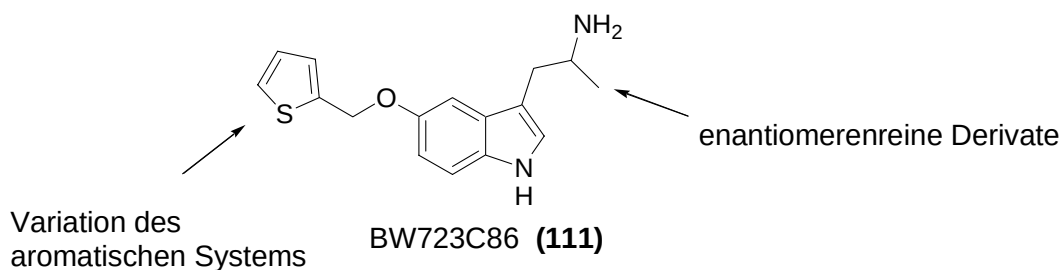
1.3 Zielsetzung

Zur weiteren Charakterisierung des 5-HT_{2B}-Rezeptors und seiner Wirkungen sind potente und vor allem selektive Agonisten dringend vonnöten.

Voll- und Partialagonisten des 5-HT_{2B}-Rezeptorsubtyps sind in der Lage das Rezeptorprotein zu stimulieren und stellen somit wertvolle pharmakologische Werkzeuge dar. Sie dienen in der Grundlagenforschung als Modellsubstanzen zur Aufklärung und Untersuchung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse.

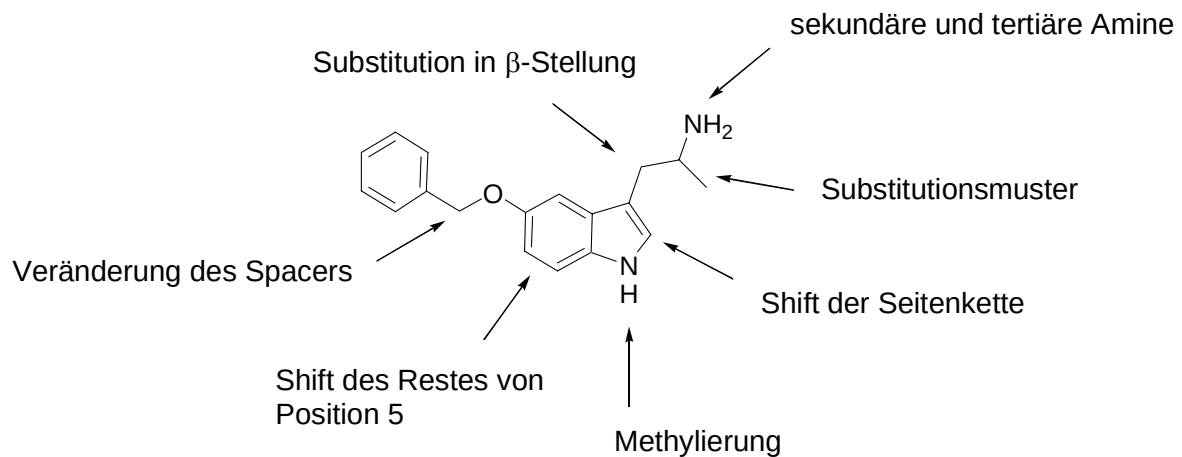
Wie im vorigen Kapitel erwähnt, ist die Zahl der 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten doch recht limitiert. Ein entscheidender Punkt für den Wert solcher Substanzen liegt in der Selektivität gegenüber anderen Serotonin-Rezeptorsubtypen, im Besonderen den nahe verwandten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Ohne diese Selektivität ist es nur schwer möglich beobachtete Effekte eindeutig einem der drei Subtypen dieser Klasse zuzuordnen.

Aufbauend auf BW723C86 (**111**), einem der potentesten 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten mit Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren, sollten daher neue Derivate mit potenziell vorteilhafterem pharmakologischem Profil entwickelt werden.



In Struktur-Wirkungsuntersuchungen wurde zunächst gezielt der Einfluss des „westlichen“ aromatischen Systems untersucht. Darauf aufbauend ist dann die Selektion geeigneter Verbindungen möglich, um den Einfluss der Chiralität verursachenden α -Methylgruppe auf die Rezeptorinteraktion beschreiben zu können. Über deren stereoselektive Wechselwirkung ist bei dieser Substanzklasse bislang nichts bekannt.

Darüber hinaus wurde ein möglichst breit angelegtes Substitutionsmuster in fast allen Teilen des Moleküls angelegt, um wichtige Strukturelemente für eine Interaktion mit dem 5-HT_{2B}-Rezeptor herauslesen zu können.



Die synthetisierten Substanzen sollten dann in organopharmakologischen Modellen hinsichtlich ihrer 5-HT_{2B}-Wirkungen und Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren untersucht werden.

Dazu wurden für beide Rezeptorsubtypen jeweils Testmodelle der Ratte (5-HT_{2B}: Fundus; 5-HT_{2A}: Schwanzarterie) und des Schweins (5-HT_{2B}: Pulmonalarterie; 5-HT_{2A}: Koronararterie) angewandt.

2 Chemische Synthese und Analytik

2.1 Razemische α -Methyl- und achirale Derivate von BW723C86

2.1.1 Synthesestrategie

Im Jahre 1994 patentierte die Firma SmithKline Beecham den bis dato potentesten 5-HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten BW723C86 (**111**)^[C1].

Zur Synthese erscheint 5-Benzyloxy-1H-indol (**5**) als ein geeigneter Ausgangspunkt. Um eine möglichst große Variabilität der Synthese zu erreichen, wurde zunächst die Seitenkette in 3-Stellung in den Indol-Nukleus eingeführt. Durch die Auswahl der zugefügten Reaktionspartner lassen sich hierbei verschiedenste Substitutionsmuster in α -Stellung erreichen. Nachfolgend kann dann nach Schützen des primären Amins der Benzylether gespalten und das erwünschte Strukturelement in das Serotoninderivat eingeführt werden. Somit ist mit relativ wenig Aufwand die Darstellung einer großen Diversität an Zielverbindungen möglich.

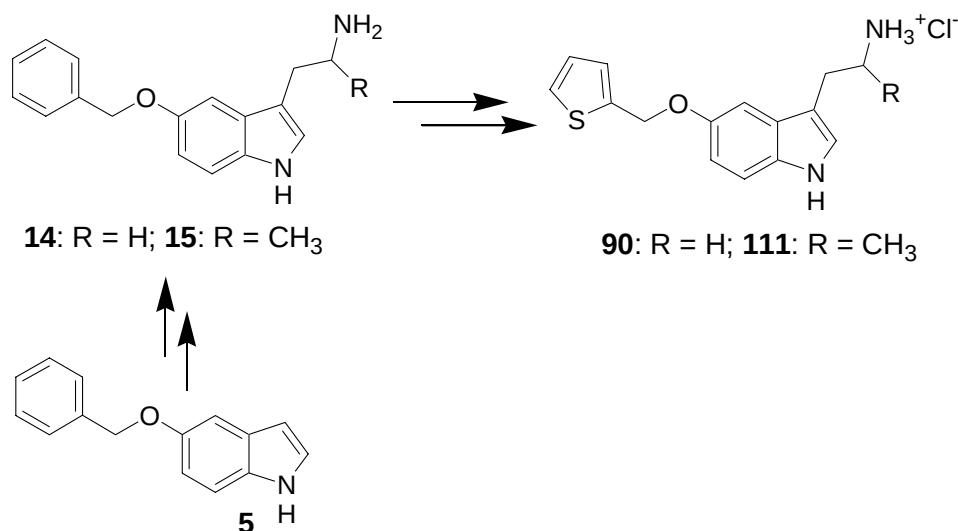
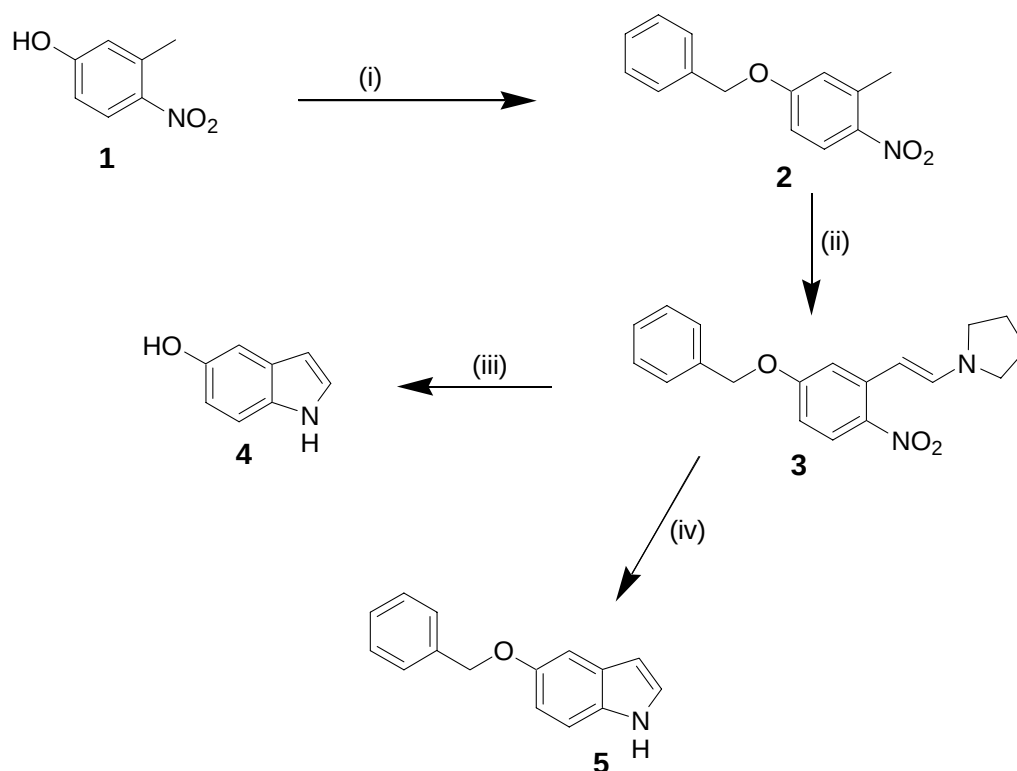


Abb. 2-1: Synthesestrategie für Derivate von BW723C86 (**111**)

2.1.2 Synthese von 5-Benzyloxy-1H-indol (**5**)

5-Benzyloxy-1H-indol (**5**) ist kommerziell erhältlich. Wegen seines nicht unerheblichen Preises wurde es jedoch auch selbst dargestellt. Dies kann leicht und mit guten Ausbeuten nach der von *Leimgruber* und *Batcho*^[C2] erarbeiteten Indolsynthese geschehen:

Nach Kopplung von 3-Methyl-4-nitrophenol (**1**) mit Benzylchlorid^[C3] und Umsetzung mit Dimethylformamid/dimethylacetal kann - je nach verwendetem Katalysator bei der folgenden Reduktion - zu verschiedenen Indolen zyklisiert werden. Unter Verwendung von Pd/C, H₂ entsteht 5-Hydroxy-1H-indol (**4**), Raney-Nickel mit Hydrazin als Reduktionsmittel liefert 5-Benzyloxy-1H-indol (**5**).



(i) 1. Na, EtOH 2. PhCH₂Cl (ii) DMFDMA, Pyrrolidin (iii) Pd/C, H₂, 5 bar (iv) Ra-Ni, NH₂-NH₂

Abb. 2-2: Synthese von 5-Benzyloxy-1H-indol (5)

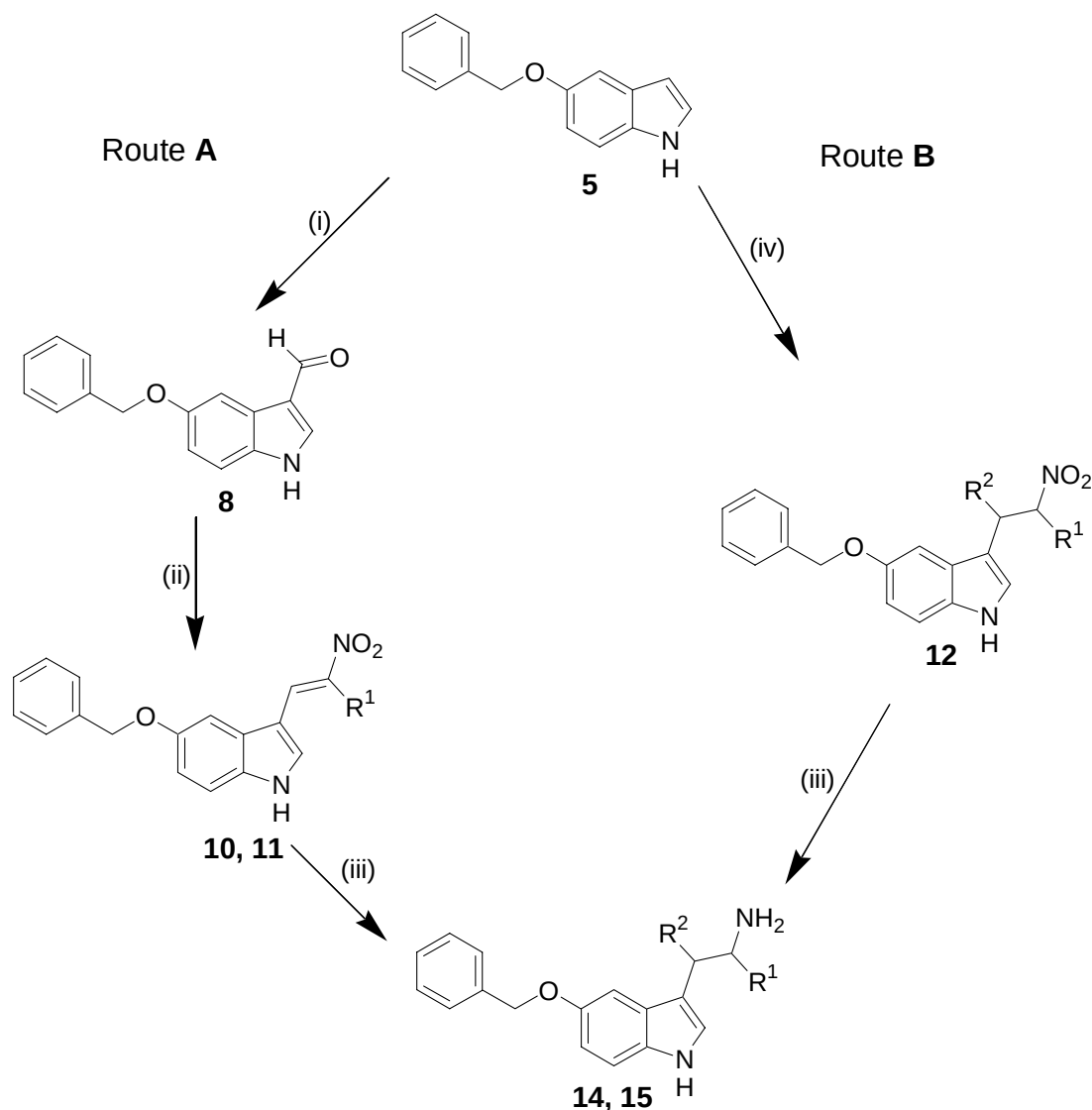
Die wohl bekannteste Indolsynthese nach *Fischer* ist bei dieser Substanzklasse nicht erste Wahl. Mehrere unabhängige Quellen berichten von schlechten Ausbeuten in der Zyklisierung^[C4] und Schwierigkeiten bei der nötigen Decarboxylierung^[C3,C4] in der 2-Position. In der Literatur werden eine Vielzahl weiterer Indolsynthesen beschrieben. Dazu sei auf Kapitel 2.10.1 dieser Arbeit verwiesen.

2.1.3 Einführung der Seitenkette in 3-Stellung

Zur Einführung der Seitenkette in Position 3 von 5-Benzyloxy-1H-indol (5) wurde mit folgenden Syntheserouten gearbeitet:

- A: *Vilsmeyer*-Formylierung^[C6,C7], *Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion)^[C8] und Reduktion mit komplexen Metallhydriden^[C9]
- B: *Michael*-Addition an Nitroalkene^[C10] und anschließende Reduktion mit komplexen Metallhydriden
- C: Kopplung von *N*-geschützten Aziridinen
- D: Kopplung von Propylenoxid

Die Routen C und D werden in Kapitel 2.7.2 (Verwendung enantiomerenreiner Synthesebausteine) näher behandelt.



(i) POCl_3 , DMF (ii) $\text{R}^1\text{CH}_2\text{NO}_2$, NH_4OAc (iii) LiAlH_4 (iv) $\text{R}^2\text{CH}=\text{CR}^1\text{NO}_2$

Abb. 2-3: Syntheserouten **A** und **B** zur Einführung der Seitenkette

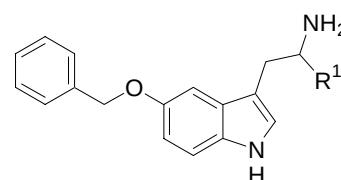
Die beiden Syntheserouten **A** und **B** zeichnen die gute Variabilität in α -Stellung zum Amin aus. Mit Route **B** sollte darüber hinaus auch eine β -Substitution leicht erreichbar sein. Nachteile beider Routen sind darin zu suchen, dass die entstehenden Amine racemisch anfallen. Der Darstellung enantiomerenreiner Derivate ist ein eigenes Kapitel (2.7) gewidmet.

Route **A** lieferte auf allen Stufen gute oder hervorragende Ausbeuten. Der erste Syntheseschritt, die *Vilsmeier*-Formylierung, verläuft praktisch quantitativ. Da nur reaktionsfähige, aktivierte Aromaten reagieren, erfolgt bei 5-Benzyloxy-1H-indol (**5**) selektive Formylierung des Indolkerns. Austausch des Phenylrestes durch aktivierte Aromaten, wie z.B. Thiophen, führt erwartungsgemäß zu uneinheitlichen Produktgemischen. Jedoch gelingt

die selektive Formylierung des Indolkerns bei Verwendung von 5-(3-Methoxybenzyloxy)-1*H*-indol (**6**) als Edukt, obwohl auch Phenoether der *Vilsmeier*-Synthese zugänglich sein sollten^[C7]. Aufgrund deren geringerer Reaktivität in Vergleich zu Indol bleibt das Indol aber der bevorzugte Reaktionspartner für die Formylierung.

Die folgende *Knoevenagel*-Kondensation mit Nitroalkanen (*Henry*-Reaktion^[C8]) liefert unverzweigte oder α -alkyl-substituierte Nitrovinylderivate. Als geeignete Kondensations-Katalysatoren haben sich primäre Amine^[C9] und ihre Acetate bewährt. Insbesondere wird Ammoniumacetat^[C11] in Eisessig als besonders geeignet beschrieben. Bei der Kondensation von Formylindolen stellte sich jedoch die Verwendung von Toluol und der entsprechenden Nitroalkylkomponente als Lösungsmittel als vorteilhafter heraus. Die entstehenden Produkte kristallisieren so aus dem Reaktionsansatz in praktisch analysenreiner Form. Die Reduktion der Nitrovinylderivate kann leicht mit LiAlH_4 in THF erfolgen. Entscheidend für gute Ausbeuten ist ein großer Überschuss des Reduktionsmittels.

Route A	R ¹	Gesamtausbeute über drei Stufen
14	H	44%
15	Me	48%

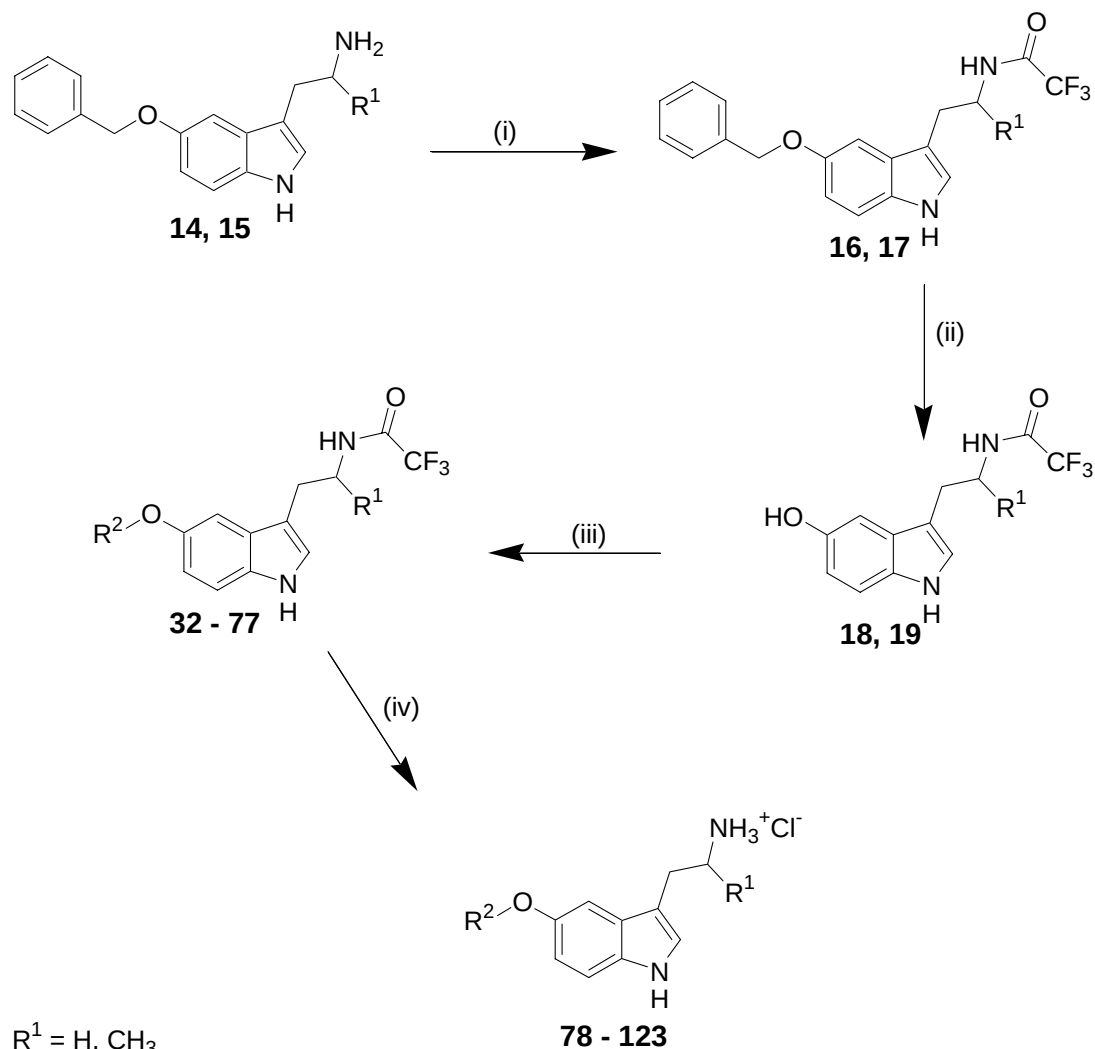


Tab. 2-1: Nach Route A hergestellte Zwischenprodukte

Route B lieferte bei **15** eine ähnlich gute Ausbeute von 35% über beide Stufen ausgehend von **5**. Jedoch stellte sich die Darstellung der benötigten Nitroalkene^[C12,C13] in entsprechender Menge als sehr zeitaufwendig heraus. Da mit Route A eine sehr effiziente Möglichkeit zur Einführung der Seitenkette zur Verfügung steht, wurde Route B (*Michael*-Addition und anschließende Reduktion) in variiert Form nur für die Synthese des β -phenyl-verzweigten Derivates angewandt (siehe Kapitel 2.3.2).

2.1.4 Austausch des Benzylrestes

2.1.4.1 Syntheseroute



(i) $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$, $\text{EtN}(\text{iPr})_2$, CH_2Cl_2 (ii) Pd/C , H_2 (iii) K_2CO_3 , R^2Cl , LiBr , Aceton
 (iv) 1. K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2. HCl

Abb. 2-4: Variation des „westlichen“ Molekülteils

14 oder **15** wird zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid trifluoracetyliert. Durch die Überführung in ein Carbonsäureamid (**16** bzw. **17**) wird das primäre Amin seiner Nucleophilie beraubt und steht in einem späteren Syntheseschritt (der Etherbildung) nicht mehr als Reaktionspartner zur Verfügung. Ein weiterer positiver Nebeneffekt ist die leichtere Handhabbarkeit des Carbonsäureamids (z.B. bei der chromatographischen Reinigung). Die Literatur^[C1] lässt bei der Trifluoracetylierung 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin als Base verwenden. Ersatz durch *N*-Ethyl-diisopropylamin ermöglicht eine einfachere Aufarbeitung.

Darüber hinaus sind so auch höhere Ausbeuten zu erzielen (74% gegenüber 59%). Danach wird in 5-Stellung katalytisch mit Pd/C (10%) und H₂ debenzyliert.

Zur folgenden Kopplung wird die in der Literatur^[C1] genutzte Reaktion unter Verwendung von NaH in DMF durch das schonendere Verfahren mit K₂CO₃ in Aceton ersetzt. Da die Kopplungsgruppen meist als Chloride vorlagen, wurden diese, wenn aufgrund der geringen Reaktivität nötig, mit LiBr *in situ* in die entsprechenden Bromide überführt^[C14]. Das schonendere Verfahren lässt keine Neben- oder Zersetzungsprodukte entstehen. Es ist aber ein leichtes Absinken der absoluten Ausbeute zu beobachten (63% auf 45%). Da jedoch Edukt in nicht unerheblichem Ausmaß zurückgewonnen werden konnte, ergibt sich unter dem Strich eine Ausbeute von mehr als 80%, bezogen auf umgesetztes Edukt. Aufgrund der geringeren Reaktivität bei der neuen Methode benötigt man aber deutlich längere Reaktionszeiten von 24 Stunden und mehr.

Als letzter Syntheseschritt folgt das Abspalten der Trifluoracetylschutzgruppe mit K₂CO₃ in Methanol/Wasser. Dies liefert die gewünschten primären Amine **78 – 123**, welche mit HCl aus EtOAc gefällt werden.

2.1.4.2 Darstellung der Kopplungspartner

Da es sich bei den benötigten Kopplungsverbindungen für die Ethersynthese um Alkylhalogenide handelt, konnten diese, soweit nicht kommerziell erhältlich, aus den entsprechenden Alkoholen leicht dargestellt werden.

2.1.4.2.1 Chlormethylthiophene

Aus den Hydroxymethylthiophenen (**20** bzw. **22**) sind die entsprechenden Halogenide (**21** bzw. **23**) leicht durch Umsetzung mit Thionylchlorid zugänglich. Sowohl 2-(Chlormethyl)-thiophen^[C15,C16,C17] als auch 3-(Chlormethyl)thiophen^[C16,C17] sind sehr instabile Verbindungen, die sich bei Raumtemperatur schnell zersetzen.

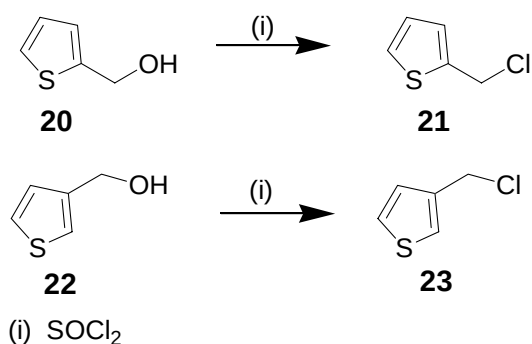


Abb. 2-5: Darstellung von Chlormethylthiophenen

Deshalb wurden beide Verbindungen nach der Synthese möglichst rasch weiter umgesetzt. Eine Lagerung bei -20 °C und unter Argon-Atmosphäre ist jedoch in begrenztem Umfang möglich. Unter diesen Bedingungen ergab die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums nach 4 Wochen eine Zersetzung von weniger als 5%.

2.1.4.2.2 Bromethylthiophene

Da für die Etherbildung die Alkylbromide einen Vorteil im Vergleich zu den Alkylchloriden hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit aufweisen, wurden für die als besonders reaktionsträge eingeschätzten Kopplungspartner die Bromide dargestellt. Die Synthese erfolgte aus den entsprechenden Alkoholen (**24** bzw. **26**) und Phosphortribromid.

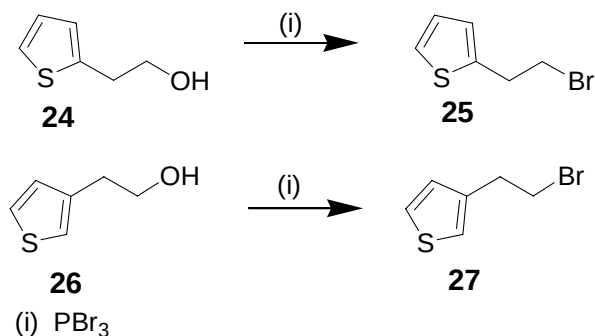


Abb. 2-6: Darstellung von Bromethylthiophenen

2.1.4.2.3 Cyclopentylmethylbromid

Die Darstellung von Cyclopentylmethylbromid (**29**) erfolgte analog der Bromethylthiophene aus dem entsprechenden Alkohol (**28**) mit Phosphortribromid.

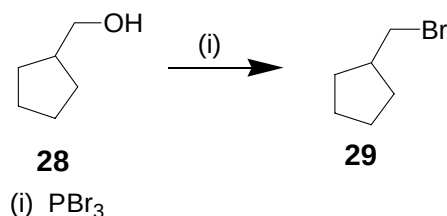


Abb. 2-7: Darstellung von Cyclopentylmethylbromid

2.1.4.2.3 5-Chlorpenta-1,3-dien

5-Chlorpenta-1,3-dien (**31**) wurde aus Penta-1,4-dien-3-ol (**30**) durch Reaktion mit konzentrierter Salzsäure gewonnen^[C18].

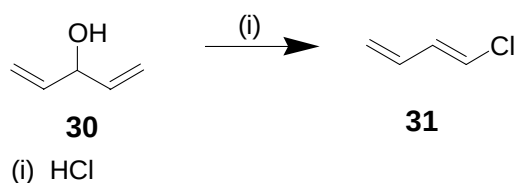
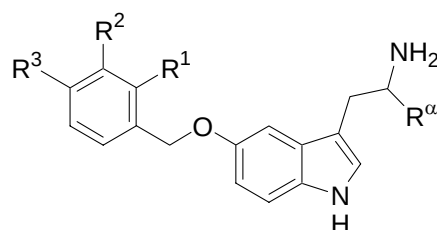


Abb. 2-8: Darstellung von 5-Chlorpenta-1,3-dien

2.1.4.3 Übersicht über die dargestellten razemischen α -Methyl- und achiralen Derivate

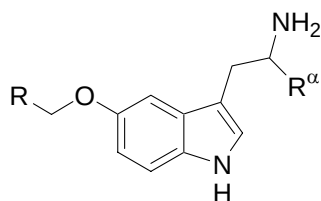
Auf die in Kapitel 2.1.4.1 beschriebene Weise wurde eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Benzylreste sowie Heteroaromaten, Cycloalkane und ringoffene π -Systeme an den Grundkörper angekoppelt.

Folgende Tabellen geben einen Überblick über die so gewonnenen Endstufen.



$R^\alpha = \text{Me}$	Verb.	R^1	R^2	R^3	Verb.	$R^\alpha = \text{H}$
	99	OMe	H	H	78	
	100	H	OMe	H	79	
	101	H	H	OMe	80	
	102	Me	H	H	81	
	103	H	Me	H	82	
	104	H	H	Me	83	
	105	F	H	H	84	
	106	H	F	H	85	
	107	H	H	F	86	
	108	CF ₃	H	H	87	
	109	H	CF ₃	H	88	
	110	H	H	CF ₃	89	

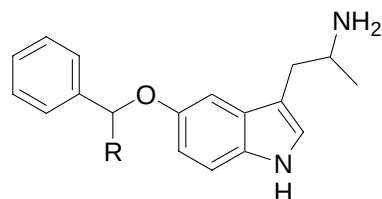
Tab. 2-2: Substituierte Benzylderivate



$R^\alpha = \text{Me}$	Verb.	R	Verb.	$R^\alpha = \text{H}$
	111	2-Thienyl	90	
	112	3-Thienyl	91	
	113	2-Pyridyl	92	
	114	3-Pyridyl	93	
	115	4-Pyridyl	94	
-	-	1-Naphthyl	95	
-	-	2-Naphthyl	96	

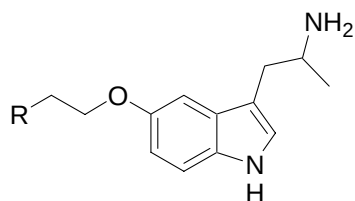
Tab. 2-3: Heteroarylmethyl- und Naphthylmethylderivate

Verb.	R
116	CH_3
117	Ph

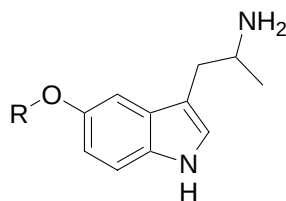


Tab. 2-4: Weitere Substitution des Methylen-Spacers

Verb.	R
118	Ph
119	2-Thienyl
120	3-Thienyl



Tab. 2-5: Verlängerung des Spacers

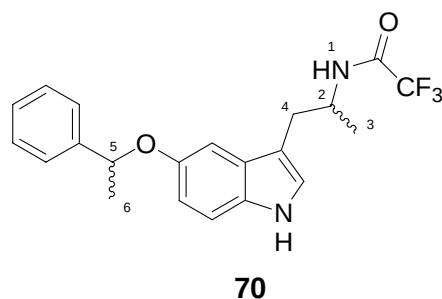


R ^α = Me	Verb.	R	Verb.	R ^α = H
-	-	Cyclopentylmethyl	97	
121		Cyclohexylmethyl	98	
122		Allyl	-	
123		Pentadienyl	-	

Tab. 2-6: Cycloalkylmethyl-Derivate und ringoffene π -Systeme

2.1.4.4 Diastereomerenanalytik von 70

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(1-phenylethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (**70**) fällt bei der Synthese als Diastereomerenpaar an.



Eine bevorzugte Bildung eines der beiden Paare konnte nicht beobachtet werden, wie aus nachfolgender ^1H -NMR-Analyse hervorgeht. Beide Diastereomerenpaare lieferten erwartungsgemäß ein sehr ähnliches ^1H -NMR-Spektrum. Die Protonen der sterisch unterschiedlich ausgerichteten Methylgruppen (H-3 und H-6) beider Diastereomerenpaare unterscheiden sich jedoch mehr oder weniger stark in der chemischen Verschiebung. Gleiches konnte auch für H-5 beobachtet werden. Aus der Integration der Signale ergibt sich ein Verhältnis der Diastereomere zueinander von 1:1.

Für die einzelnen Resonanzen sind nachfolgend die chemischen Verschiebungen (δ) in ppm, die Anzahl und Zuordnung der Protonen angegeben. Die Nummerierung der Atome erfolgte willkürlich und unabhängig von der systematischen Nomenklatur.

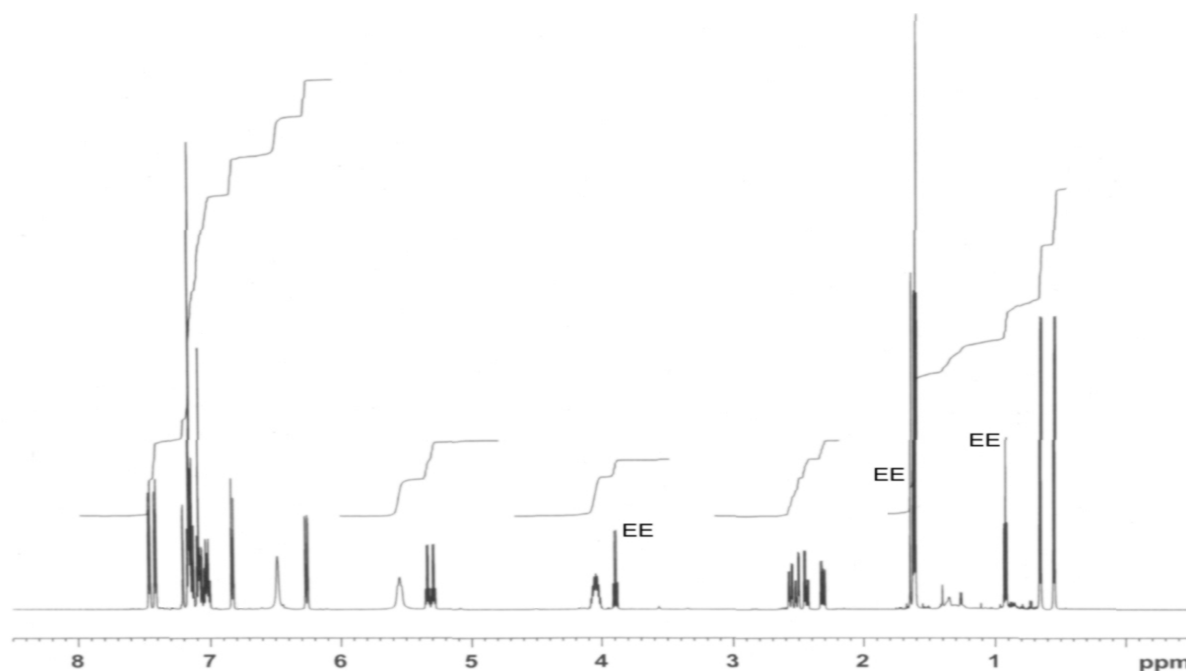


Abb. 2-9: $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6) von **70**. Signale von noch anhaftendem Essigsäureethylester sind mit EE gekennzeichnet.

δ [ppm]: 7,47 - 6,25 (m, 10H, ArH); 5,55 (br s, 1H, H-1); 5,35 (q, 0,5H, H-5); 5,29 (q, 0,5H, H-5); 4,05 (m, 1H, H-2); 2,58 - 2,30 (m, 2H, H-4); 1,62 (scheinbares t, 3H, H-6); 0,66 (d, 1,5H, H-3), 0,55 (d, 1,5H, H-3).

Die Protonenzuordnung erfolgte aufgrund 600-MHz- ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektren. Man kann die Kopplung von H-5 ($\delta = 5,35$ ppm und $\delta = 5,29$ ppm) mit H-6 ($\delta = 1,62$ ppm) deutlich erkennen (Abb. 2-10 rechts). Die Integration der Signale liefert ein Verhältnis von 1 : 3. Ebenso lässt sich die Kopplung von H-2 ($\delta = 4,05$ ppm) mit H-3 ($\delta = 0,55$ ppm und $\delta = 0,66$ ppm), H-4 ($\delta = 2,58 - 2,30$) und H-1 ($\delta = 5,55$ ppm) ablesen (Abb. 2-10 links). Die Integration liefert hier ein Verhältnis von 1 : 3 : 2 : 1. Somit sind die Signale eindeutig zuzuordnen.

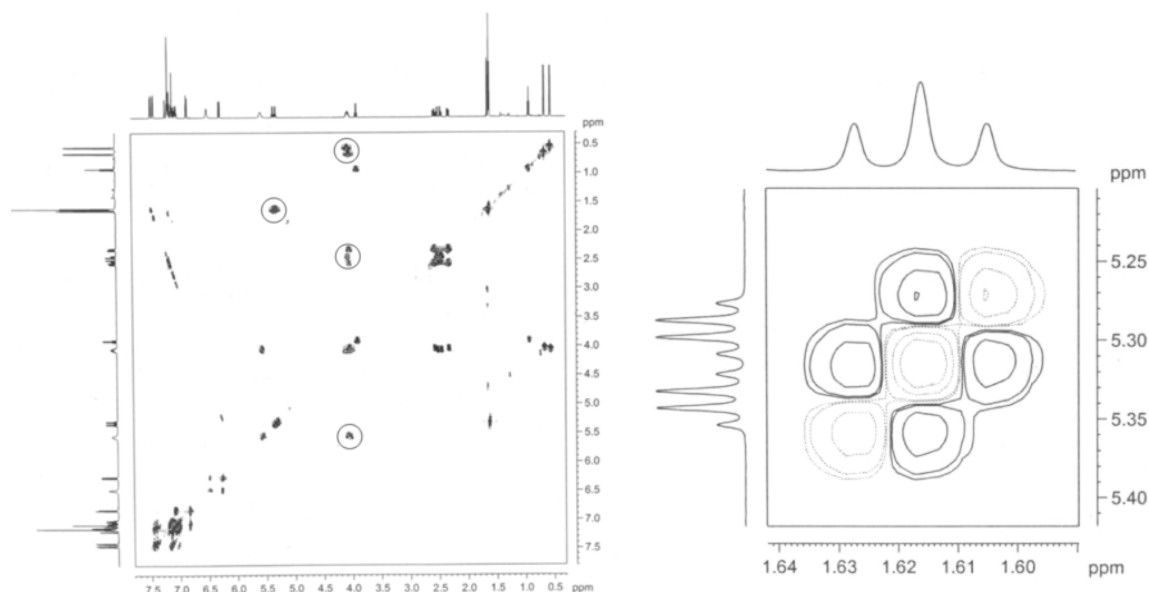
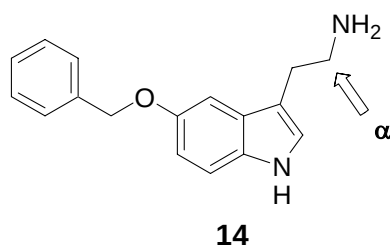


Abb. 2-10: 600-MHz- ^1H - ^1H -COSY-NMR-Spektren (C_6D_6) von **70**. links: eingekreist ist die Kopplung von H-2 ($\delta = 4,05$ ppm) mit H-3 ($\delta = 0,55$ ppm & $\delta = 0,66$ ppm), H-4 ($\delta = 2,58 - 2,30$) und H-1 ($\delta = 5,55$ ppm). Darüber hinaus ebenfalls die Kopplung der Protonen von H-5 ($\delta = 5,35$ ppm & $\delta = 5,29$ ppm) mit H-6 ($\delta = 1,62$ ppm).

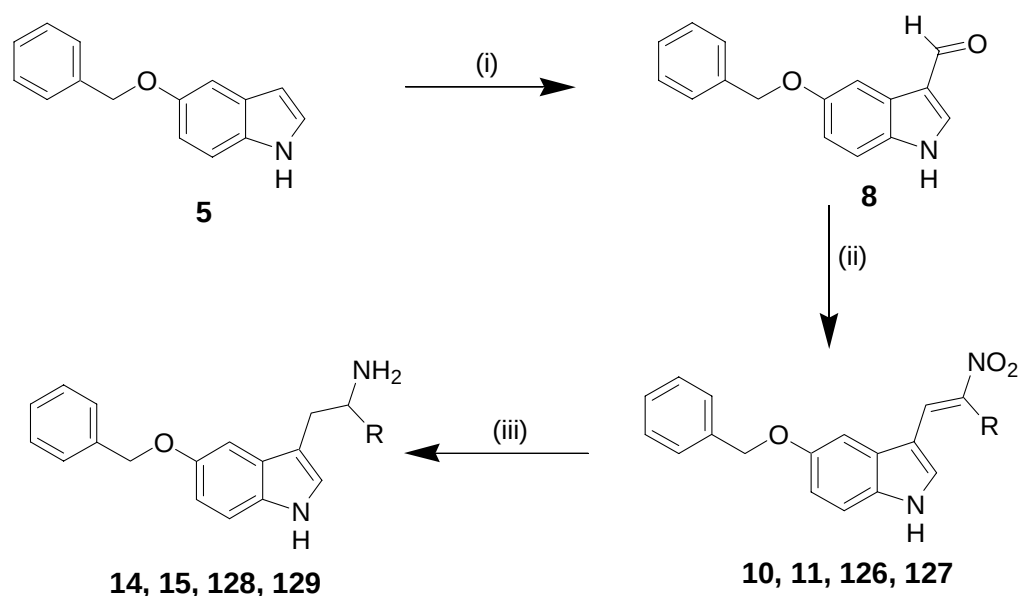
rechts: Ausschnittsvergrößerung davon

2.2 Variation in α -Stellung



Um die Auswirkungen der α -Substitution auf Wechselwirkungen mit dem 5-HT_{2B}-Rezeptor systematisch untersuchen zu können, wurden Derivate von **14** mit unterschiedlichen Substituenten in α -Stellung synthetisiert.

Dies geschah in Analogie zu dem bereits in Kapitel 2.1.3 diskutierten Syntheschema unter der Verwendung von vier verschiedenen Nitroalkanen.



R = H, Me, Et, Ph (i) POCl₃, DMF (ii) RCH₂NO₂, NH₄OAc (iii) LiAlH₄

Abb. 2-11: Syntheschema der in α -Stellung variierten Derivate

Nitromethan, Nitroethan und Nitropropan waren kommerziell erhältlich. Somit konnten das unverzweigte, das α -Methyl- und das α -Ethyl-Derivat dargestellt werden. Da auch das α -phenyl-substituierte Derivat synthetisiert werden sollte, benötigte man Nitromethylbenzen (**125**) als Nitroalkyl-Baustein für den Einsatz in der *Henry*-Reaktion.

2.2.1 Darstellung von Nitromethylbenzen (125)

Für die Darstellung von Nitromethylbenzen werden in der Literatur mehrere Wege vorgeschlagen:

- aus Benzylalkohol mit Natriumnitrit und HCl in Essigsäure^[C19]
- aus Phenyllessigsäure mit LDA und Salpetersäuremethylester^[C20]
- aus Benzylbromid mit Silbernitrit^[C21]

125 wurde nach letzterer Methode durch nucleophile Substitution von Bromid durch das Nitrit-Ion dargestellt.

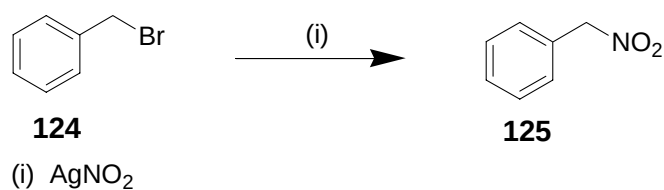
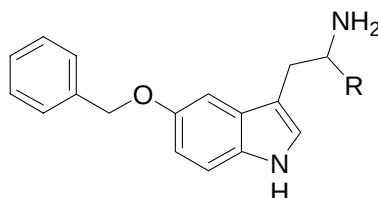


Abb. 2-12: Darstellung von Nitromethylbenzen

2.2.2 Übersicht der α -variieren 2-(5-Benzyl oxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

	R
14	H
15	Me
128	Et
129	Ph



Tab. 2-7 : Übersicht der α -variieren Derivate

2.3 Variation in β -Stellung

Um auch den Einfluss der Substitution in β -Stellung untersuchen zu können, wurden zwei Substituenten ausgewählt, Phenyl und Methyl, und die entsprechenden Derivate synthetisiert.

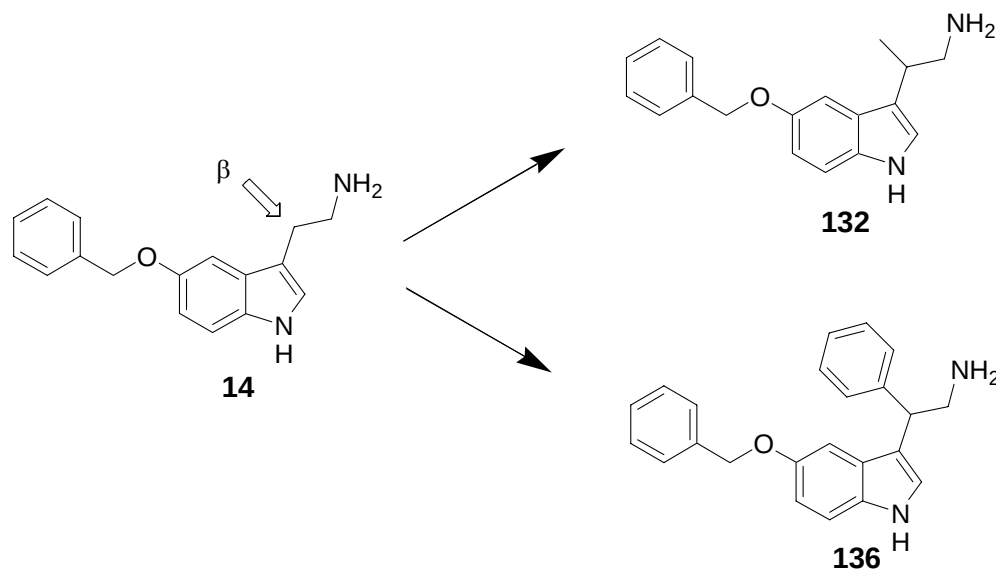


Abb. 2-13: Variation in β -Stellung

2.3.1 β -Methyl-verzweigte Derivate

Zur Synthese des β -methyl-verzweigten Derivates ist zunächst ein schrittweiser Aufbau der Seitenkette denkbar^[C225]:

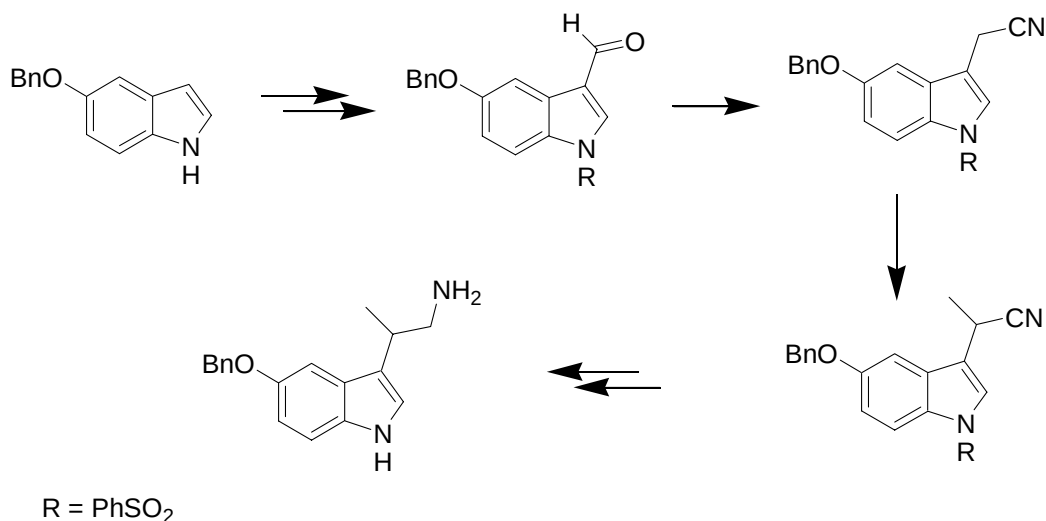


Abb. 2-14: Stufenweiser Aufbau der β -verzweigten Seitenkette

Ausgehend von 5-Benzyloxy-1H-indol kann mittels *Vilsmeier*-Formylierung, Schützen des Indol-Stickstoffs und direkter Umwandlung des Indol-3-carbaldehyds zum Indol-3-

acetonitril^[C23] ein CH-acides Acetonitril-Derivat dargestellt werden, welches einer Methylierung an gewünschter Position^[C24] zugänglich ist. Reduktion des Nitrils zum Amin und Abspalten der Schutzgruppe liefern dann das gewünschte Produkt.

Einfacher und schneller zum Ziel führend, weil viel weniger Synthesestufen umfassend (zwei gegenüber sechs), erschien jedoch die Einführung der bereits substituierten Seitenkette: Da bekannt ist, dass Indolylmagnesiumbromid mit Alkylierungsreagenzien zu 3-substituierten Indolen reagiert^[C25], sollte 2-Brompropionitril ein geeigneter Reaktionspartner zur Darstellung β -methyl-verzweigter Tryptamine sein.

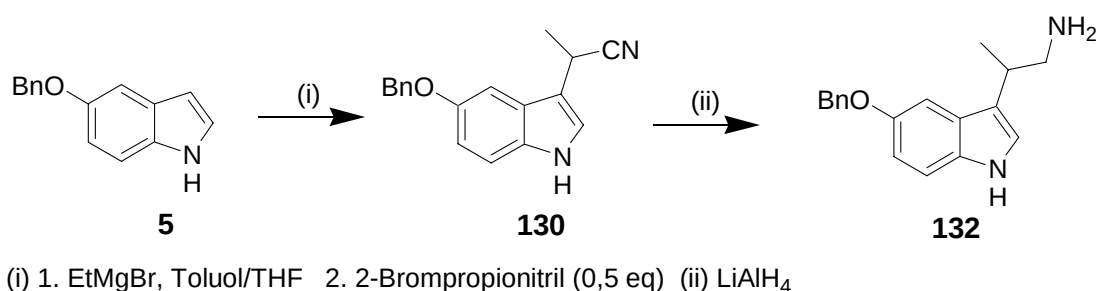


Abb. 2-15: Einführung der bereits substituierten Seitenkette

Die Reaktion von 2 Äquivalenten 5-Benzyloxyindolylmagnesiumbromid mit 2-Brompropionitril führt – wenn auch in mäßigen Ausbeuten (29%) – zu dem verzweigten Nitril (**130**), welches leicht unter klassischen Bedingungen mit LiAlH₄ zum β -verzweigten Tryptamin (**132**) reduziert werden kann. In Anbetracht der sehr kurzen (zweistufigen) Synthese ist die recht geringe Ausbeute auf jeden Fall hinnehmbar.

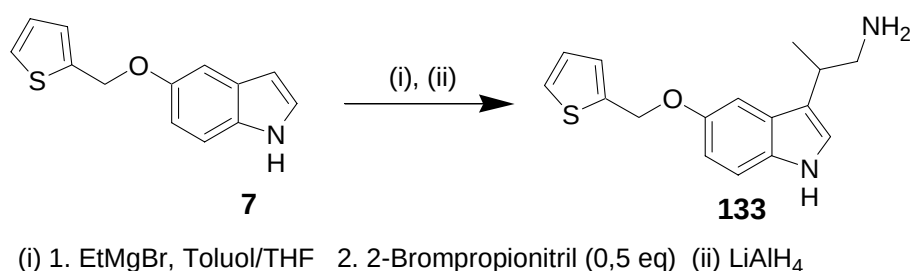


Abb. 2-16: Darstellung des 2-Thienyl-Analogons

In gleicher Art und Weise wurde auch das β -methyl-verzweigte Analogon zur Leitstruktur BW723C86 hergestellt: diesmal natürlich ausgehend von 5-Thiophen-2-ylmethoxy-1*H*-indol (**7**).

2.3.2 β -Phenyl-verzweigtes Derivat

Statt dem sterisch wenig anspruchsvollen Methylrest wurde in die β -Position ein Phenylring eingeführt, um auch dessen Auswirkungen auf die Rezeptoraffinität untersuchen zu können. Wie schon in Kapitel 2.1.3 angesprochen, ist die Einführung der Seitenkette in 3-Stellung des Indols auch mittels einer *Michael*-Addition möglich. Als Michael-Akzeptor dient dann eine α,β -ungesättigte Nitroverbindung. Um die gewünschte β -Phenyl-Substitution zu erreichen, benötigt man folglich β -Nitrostyren (**134**). Dies ist kommerziell erhältlich oder kann leicht durch Kondensation aus Benzaldehyd und Nitromethan erhalten werden^[C26].

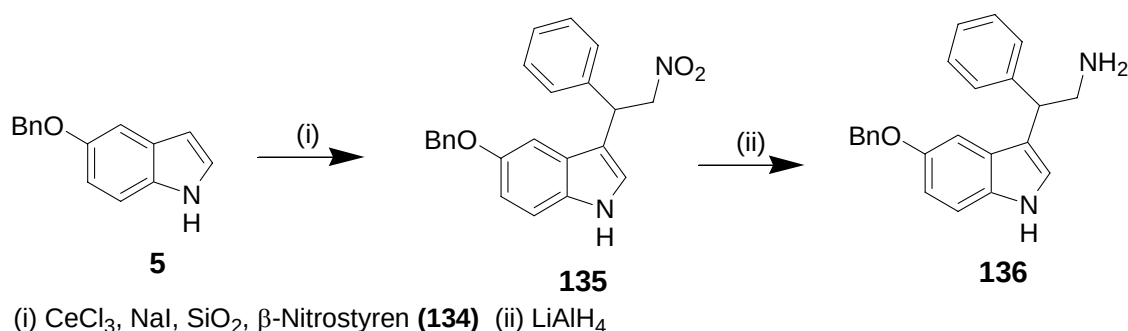
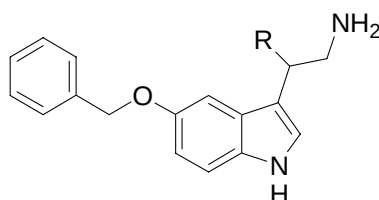


Abb. 2-17: Darstellung des β -phenyl-verzweigten Derivates

Die *Michael*-Addition wird katalysiert von einer Mischung bestehend aus $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und NaI auf Kieselgel^[C27,C28]. Der Vorteil dieser Mischung gegenüber anderen Lewis-Säuren, wie SnCl_4 oder FeCl_3 , liegt in der Tatsache begründet, dass praktisch keine Nebenprodukte – wie Di- oder Trimere – auftreten, wie sonst häufig unter dem Einfluss von starken Säuren^[C29]. Des weiteren sind exzellente Ausbeuten von mehr als 90% zu erzielen. Durch nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe erhält man das gewünschte primäre Amin (**136**).

2.3.3 Übersicht der β -variieren 2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

	R
14	H
132	Me
136	Ph



Tab. 2-8 : Übersicht der α -variieren Derivate

2.4 Substitution am Indol-Stickstoff

Es wurde auch das am Indol-Stickstoff methylierte Derivat (**137**) dargestellt.

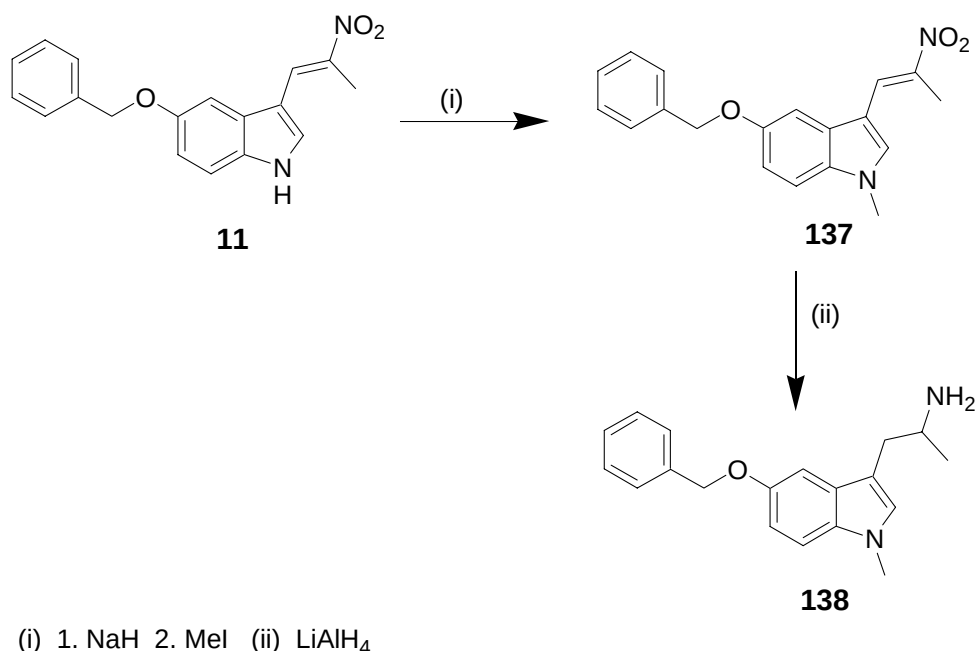


Abb. 2-18: Darstellung des N1-methylierten Derivates

Die Nitrovinyl-Zwischenstufe **11** ist einer Methylierung des Indol-Stickstoffs direkt und ohne Probleme zugänglich. Die gängige Literatur^[C30,C31,C32,C33,C34,C35] nutzt verschiedenste Basen (Amine, K₂CO₃, KOH, Na, NaH, BuLi) sowie Methylierungsmittel (MeI, (MeO)₂SO₂). In der vorliegenden Arbeit wurde mit NaH deprotoniert und mit Methyljodid methyliert. Anschließend kann mit LiAlH₄ reduziert werden und man erhält das gewünschte 2-(5-Benzyloxy-1-methyl-indol-3-yl)-1-methylethylamin (**138**).

2.5 Substitution des primären Amins

2.5.1 Sekundäre und tertiäre Amine

Zur Darstellung von sekundären und tertiären Aminen bietet sich die reduktive Aminierung einer Carbonylkomponente als besonders geeignete Synthesemethode an. Je nach Betrachtungsweise handelt es sich dabei um eine reduktive Aminierung der Carbonylkomponente oder eine reduktive Alkylierung des Amins. Diese Reaktion wird gewöhnlich als einstufige Variante durchgeführt, in der Amin, Carbonylkomponente und Reduktionsmittel gleichzeitig zusammengegeben werden.

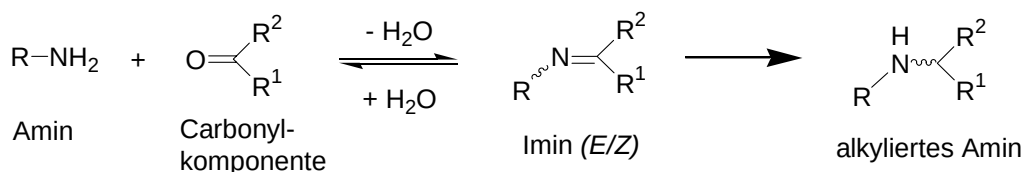


Abb. 2-19: Reduktive Alkylierung

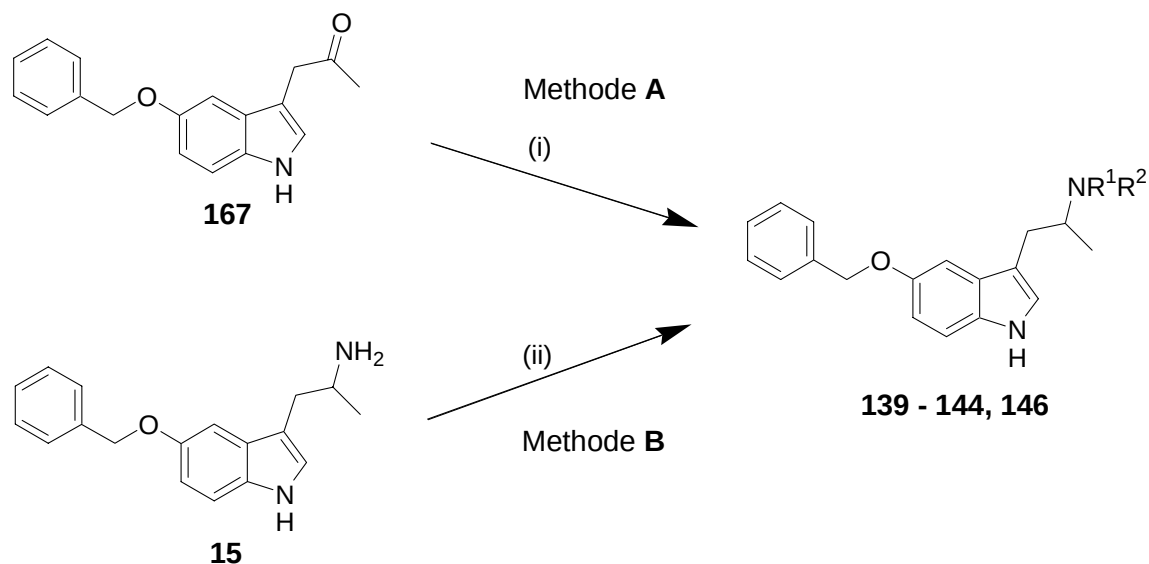
Aus dem Amin und der Carbonylkomponente bildet sich in einem Gleichgewichtsprozess eine Imin-Zwischenstufe^[C36], die durch das vorliegende Reduktionsmittel zum alkylierten Amin umgesetzt und somit der Gleichgewichtsreaktion entzogen wird. Die Bildung des Imins ist stark vom pH-Wert abhängig. Optimalerweise sollte einerseits eine genügend hohe Konzentration an nicht protoniertem Amin vorliegen und andererseits die Dehydratisierung hinreichend beschleunigt sein. Das Optimum liegt im Bereich von pH = 5 – 6. Entscheidend ist auch die Wahl des Reduktionsmittels, welches in der Lage sein muss die *in situ* gebildeten Imine selektiv in Gegenwart der Carbonylverbindungen zu reduzieren. Natriumcyanoborhydrid (NaBH₃CN) mit seiner außergewöhnlichen Stabilität in protisch saurem Medium bietet sich als selektives Reduktionsmittel an^[C37].

Bei dieser einstufigen Variante der reduktiven Alkylierung von primären Aminen werden häufig neben den sekundären auch die tertiären Amine gebildet^[C38]. Diese entstehen durch einen zweiten Alkylierungszyklus der gebildeten sekundären Amine. Je nach sterischer Beschaffenheit der sekundären Amine und eines möglichen Überschusses der Aminkomponente lässt sich das Verhältnis von sekundärem und tertiärem Amin steuern. Problematisch stellt sich dabei allerdings die Reinigung der Produkte dar, d.h. die Trennung primärer, sekundärer und tertiärer Amine.

Zur Vermeidung der Dialkylierung besteht auch die Möglichkeit, zunächst die Imin-Zwischenstufe zu bilden und diese erst anschließend in einem Folgeschritt zu reduzieren^[C39]. Entscheidend dafür ist die Bildung des Imins im Gleichgewichtsschritt zu gewährleisten. Da hier das Gleichgewicht nicht durch sofortige Reduktion verschoben wird, muss dies anders erreicht werden: durch den Entzug von Wasser aus dem Reaktionsgemisch (z.B. mittels azeotroper Destillation oder mit Hilfe von Dehydratisierungs-Reagenzien).

In der vorliegenden Arbeit wurde nur mit der direkten Eintopfvariante gearbeitet und alle Reaktionspartner gleichzeitig zusammengegeben.

Je nachdem welches Amin synthetisiert werden sollte, wurde das Keton **167** reduktiv aminiert (Methode **A**) oder das Amin **15** reduktiv alkyliert (Methode **B**).



(i) HNR^1R^2 , NaBH_3CN (ii) R^1COR^2 , NaBH_3CN

Abb. 2-20: Syntheschema der reduktiven Alkylierung

Um bei der Synthese von sekundären Aminen Mehrfachalkylierungen auszuschließen, wurde die Aminkomponente in großem Überschuss eingesetzt. Deshalb wurde in diesem Fall nach Methode **A** gearbeitet, da:

- die Alkylamine kostengünstig kommerziell verfügbar sind
- ein Entfernen des Überschusses des „kleinen“ Amins während der Aufarbeitung einfach möglich ist.

Waren Mehrfachalkylierungen jedoch gewünscht – für die Synthese der tertiären Amine –, so wurde das Amin **15** mit großem Überschuss an Carbonylkomponente versetzt (Methode **B**) und zweifach alkyliert. Einzig bei Verwendung von Aceton als Carbonylkomponente wurde nur Monoalkylierung beobachtet, was unter Umständen auf sterische Einflüsse zurückzuführen ist.

Zur Darstellung des *N,N*-Dimethyl-Derivates (**141**) wurde auf Methode **A** zurückgegriffen, da bei Verwendung von Formaldehyd als Carbonylkomponente eine Bildung des Halbacetals mit Methanol beschrieben ist, die zur Störung der Iminbildung führt^[C40]. Als Alternative könnte das Lösungsmittel Methanol gegen Acetonitril ausgetauscht werden.

2.5.2 Sonderfall *N*-Methyl-Derivat

Abweichend von obiger Syntheseroute wurde zur Darstellung des *N*-Methyl-Derivates auf die literaturbekannte Methode^[C41,C42] über die Bildung eines Carbamidsäureesters zurückgegriffen (Methode **C**).

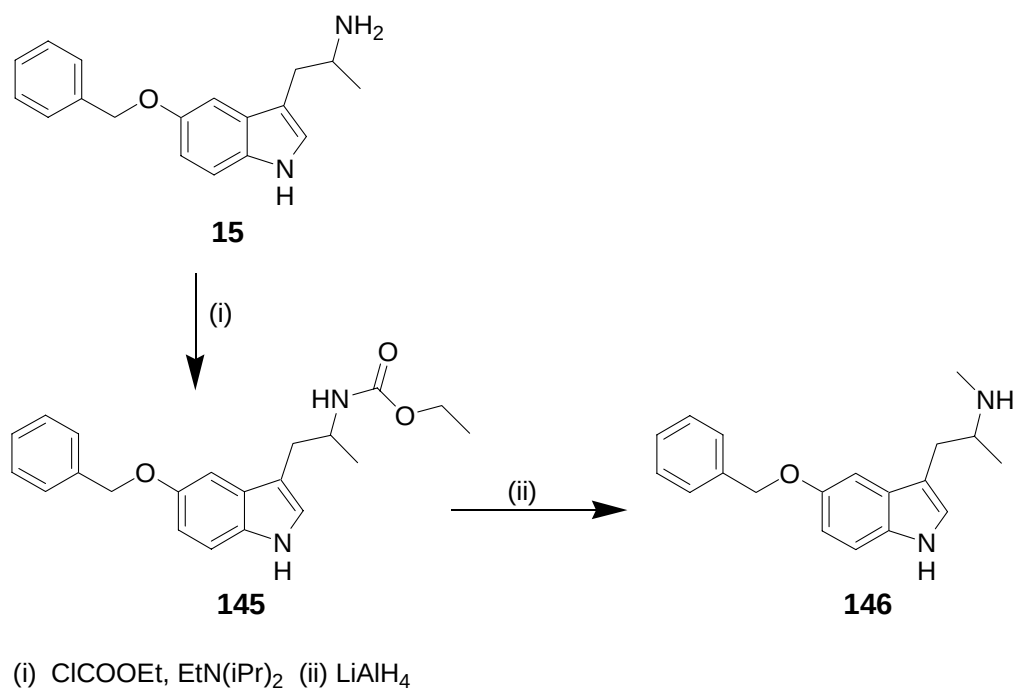


Abb. 2-21: Darstellung des *N*-Methyl-Derivates

Dazu wird das primäre Amin **15** mit Chlorameisensäureethylester umgesetzt^[C43,C44,C45] und anschließend mit LiAlH₄ zum *N*-Methyl-Derivat **146** reduziert^[C46].

2.5.3 Übersicht der dargestellten sekundären und tertiären Amine

Verb.	R ¹	R ²	Methode	n(N)/n(CO) ^{a)}	
146	Me	H	C	-	
139	Et	H	A	10:1	
140	Pr	H	A	10:1	
141	Me	Me	A	10:1	
142	Et	Et	B	1:10	
143	Pr	Pr	B	1:10	
144	iPr	H	B	1:10	

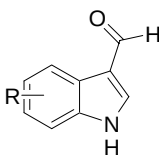
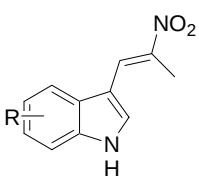
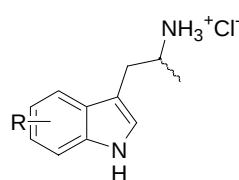
Tab. 2-9: Übersicht der sek. und tert. Amine

^{a)}Stoffmengenverhältnis von Amin- und Carbonylkomponente

2.6 4-, 6- und 7-Benzoyloxyderivate

Es wurde auch ein Shift des 5-Benzoyloxysubstituenten in 4-, 6- und 7-Stellung vorgenommen, um neben den 5-Benzoyloxyderivaten der Leitstruktur auch die drei Regioisomere hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die 5-HT_{2B}-Aktivität untersuchen zu können.

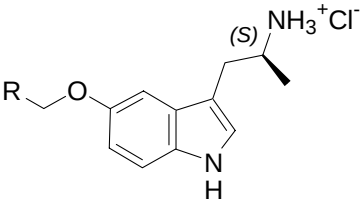
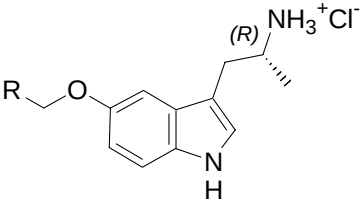
Der synthetische Zugang erfolgte analog Kapitel 2.1.3 unter Verwendung der kommerziell zur Verfügung stehenden 4-, 6- und 7-Benzoyloxy-1*H*-indole.

	Verb.	R	Ausbeute
	147	4-BnO	93%
	150	6-BnO	78%
	153	7-BnO	98%
	148	4-BnO	60%
	151	6-BnO	55%
	154	7-BnO	65%
	149	4-BnO	28%
	152	6-BnO	32%
	155	7-BnO	40%

Tab. 2-10: 4-, 6- und 7-Benzoyloxy-substituierte Zwischen- und Zielverbindungen

2.7 Optisch aktive Derivate

Um Aussagen über den Einfluss der chiralen α -Methyl-Gruppe auf die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung vornehmen zu können sind, enantiomerenreine Liganden nötig. Im Zuge der Strukturoptimierung im „westlichen“, dem Arylmethyl-Teil, erwiesen sich folgende Derivate als lohnende Produkte für eine enantiomerenreine Darstellung.

	Verb.	R
	15	Phenyl
	111	2-Thienyl
	112	3-Thienyl
	99	2-Methoxyphenyl
	100	3-Methoxyphenyl
	101	4-Methoxyphenyl

Tab. 2-11: Darzustellende enantiomerenreine Derivate

Diese sollte mit einem möglichst großen Enantiomerenüberschuss erfolgen, da die zu erwartenden Unterschiede leicht die Größenordnung von einer Zehnerpotenz und mehr erreichen können. Auch nur eine kleine Verunreinigung mit dem Minorenantiomer könnte somit zu starken Fehlern bei der Bestimmung der pharmakologischen Parameter führen.

Nachfolgend sind verschiedene (mögliche) Synthesewege näher beschrieben, die allesamt zur zentralen Zwischenstufe **15** führen. Die enantiomerenreinen Zielverbindungen wurden dann analog Kapitel 2.1.4.1 aus enantiomerenreinem **15** dargestellt.

2.7.1 Überblick über mögliche Synthesewege

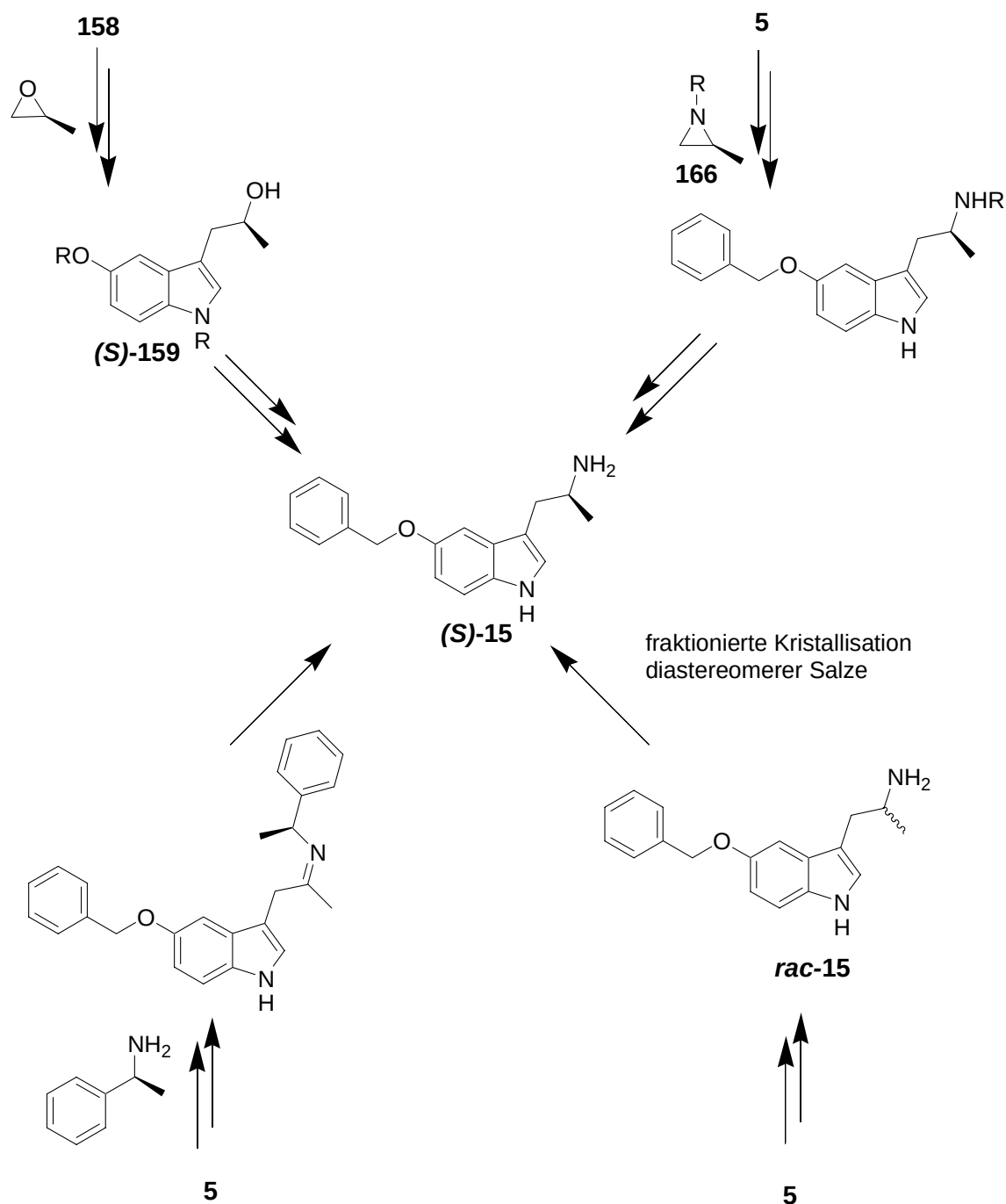


Abb. 2-22: Mögliche Synthesewege zur Darstellung enantiomerenreiner Derivate

In dieser Arbeit wurden mehrere Methoden zur enantiomerenreinen Darstellung angewandt:

- die Verwendung von enantiomerenreinen Synthesebausteinen wie Propylenoxid oder *N*-geschütztes Methylaziridin
- diastereoselektive Reduktion einer C=N-Doppelbindung
- Razematspaltung mittels fraktionierter Kristallisation diastereomerer Salze

2.7.2 Verwendung enantiomerenreiner Synthesebausteine

2.7.2.1 Propylenoxid

Enantiomerenreines Propylenoxid ist ein kommerziell erhältlicher, sehr reaktiver Baustein und sollte sich deshalb hervorragend für die Einführung einer enantiomerenreinen Seitenkette in den Indolkern eignen. Dazu ist jedoch eine Aktivierung des Indols nötig, die mittels einer Lithiierung erreicht werden kann^[C47,C48,C49,C50,C51]. Dafür müssen zunächst alle sauren Protonen des Eduktes gegen Schutzgruppen ausgetauscht werden.

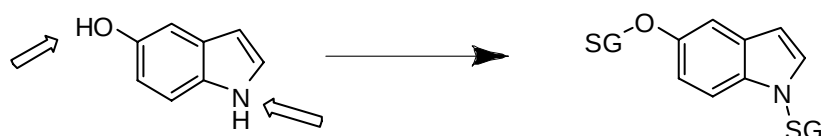
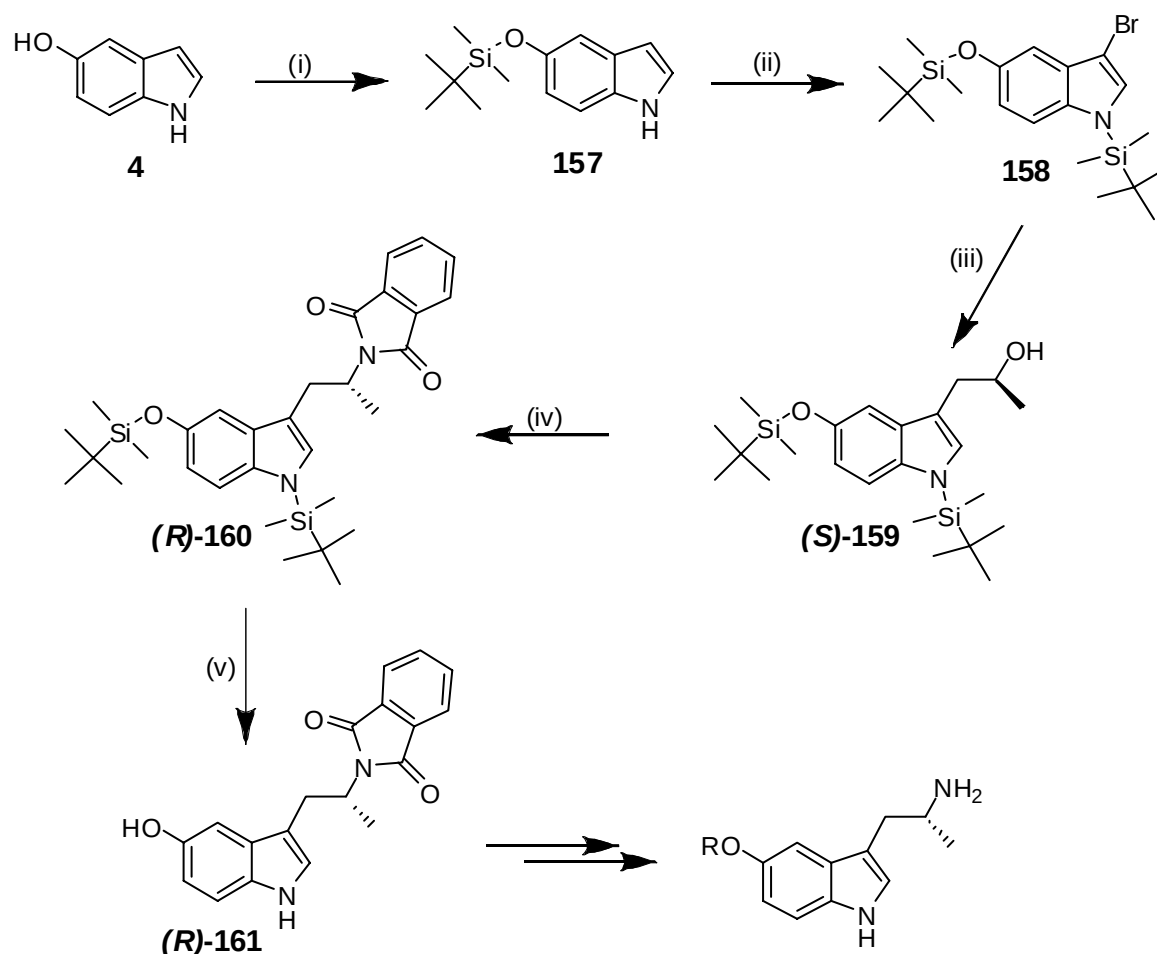


Abb. 2-23: Für eine Lithiierung relevante Positionen für Schutzgruppen

Da im Laufe der Synthese *tert*-BuLi als Lithierungsreagenz zum Einsatz kommen soll, ist die Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe für die Hydroxyl-Gruppe wenig geeignet. *tert*-BuLi könnte unter Umständen in der Lage sein, den Methylen-Spacer zu deprotonieren und würde damit die Synthese zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Deshalb wurde zunächst ein Ersatz der in der racemischen Synthese so erfolgreich genutzten Schutzgruppe gesucht. Die Literatur nutzt das *N,N*-Diethylcarbam^[C51] unter anderem wegen der Möglichkeit des selektiven Entschützens unter gleichzeitiger Beibehaltung der Schutzgruppe am Indol-N. Da diese Selektivität beim Abspalten der Schutzgruppe nicht benötigt wird, kann auch auf eine Silylierung^[C52,C53] zurückgegriffen werden. Vorteil sind wesentlich bessere Ausbeuten sowohl beim Schritt des Schützens als auch beim Entschützen.

Als Schutzgruppe für den Indol-N sind prinzipiell die Phenylsulfonyl-Gruppe als auch Silyl-Schutzgruppen geeignet. Phenylsulfonyl als am weitesten verbreitete Schutzgruppe bei der Lithiierung von Indolen liefert nur mittels Halogen-Metall Austausch mit *tert*-BuLi und nur bei Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weniger das 3-lithiierte Derivat^[C54]. Höhere Temperaturen^[C55,C56], fehlende vorherige Halogenierung^[C55] oder die Verwendung anderer Lithierungsreagenzien, wie LDA^[C57,C58,C59], begünstigen die Bildung bzw. die Umlagerung zum 2-lithiierten Produkt. Dieses ist auch aufgrund koordinativer Stabilisierung mit der Carbonylgruppe der Phenylsulfonylschutzgruppe das thermodynamisch stabilere Produkt^[C54,C60,C61]. Als Nebenreaktion ist des weiteren eine Ringöffnung des 2,3-dilithiierten *N*-Phenylsulfonyl-Derivates beschrieben^[C62]. Zur Synthese der 3-lithiierten Derivate bietet sich deswegen die Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Silyl-Schutzgruppe an, die die Lithiierung in 2-Position unterbinden kann. *Tert*-Butyldimethylsilyl^[C48,C49,C50,C51] und Triisopropylsilyl^[C47] sind dabei besonders geeignete Gruppen. Beide sind auch gegenüber Wasser stabil, so dass die spätere Aufarbeitung leicht möglich ist.

Die Syntheseroute sieht damit wie folgt aus:



(i) Imidazol, *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (ii) 1. *n*-BuLi, *tert*-Butyldimethylsilylchlorid 2. NBS
(iii) *tert*-BuLi, (*S*)-Propylenoxid, BF₃ (iv) Phthalimid, Ph₃P, DEAD (v) TBAF

Abb. 2-24: Synthese enantiomerenreiner Verbindungen mittels enantiomerenreinem Propylenoxid

5-Hydroxy-1*H*-indol (**4**) wird zunächst selektiv in 5-Stellung mit der *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe versehen. Dies geschieht praktisch quantitativ in DMF mit Imidazol als Base^[C53]. Anschließend wird die 1-Position mit *n*-BuLi deprotoniert und ebenfalls mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe versehen. Ohne Aufarbeitung folgt eine Bromierung des Aromaten. Halogen-Metall Austausch mit *tert*-BuLi liefert das 3-lithiierte Indol, welches bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit enantiomerenreinem Propylenoxid versetzt wird. Zur Aktivierung der Reaktion benötigt man höhere Temperaturen^[C47] oder eine Lewis-Säure^[C51]. Eine Erhöhung der Temperatur auf ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte komplexe Produktgemische, möglicherweise zurückzuführen auf die beiden möglichen Reaktionsstellen des Propylenoxids (siehe auch Kapitel 2.9) oder auch auf Instabilität des Indolylolithiums. Deshalb wurde mit Bortrifluorid als Lewis-Base bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gearbeitet. Man erhält den gewünschten enantiomerenreinen Alkohol (**159**) in sehr guten Ausbeuten.

Anschließende *Mitsunobu*-Reaktion liefert unter Inversion des Stereozentrums das Phthalimid-geschützte Amin (**160**). Dessen beide Silyl-Schutzgruppen können leicht mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) mit exzellenter Ausbeute entfernt werden. Ankopplung des gewünschten Restes in 5-Stellung und Entschützen desamins kann dann enantiomerenreine Endprodukte liefern.

Um eventuelle Razemisierung im Laufe der Synthese ausschließen zu können, wurde die Enantiomerenreinheit mittels HPLC bestimmt. Dies gelang auf der Stufe des disilylgeschützten Phthalimids (**160**) an der chiralen stationären Phase Chiralpak AD[®]. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus n-Heptan und 2-Propanol im Verhältnis 99 : 1. Es wurde eine konstante Flussrate von 0,25 ml/min bei einem Druck von 7 bar eingestellt. Die Säulentemperatur betrug 22 °C. Die Detektion erfolgte UV-spektrometrisch bei 250 nm (rote Linie im Diagramm). Die CD-Messung ebenfalls bei 250 nm (blaue Linie).

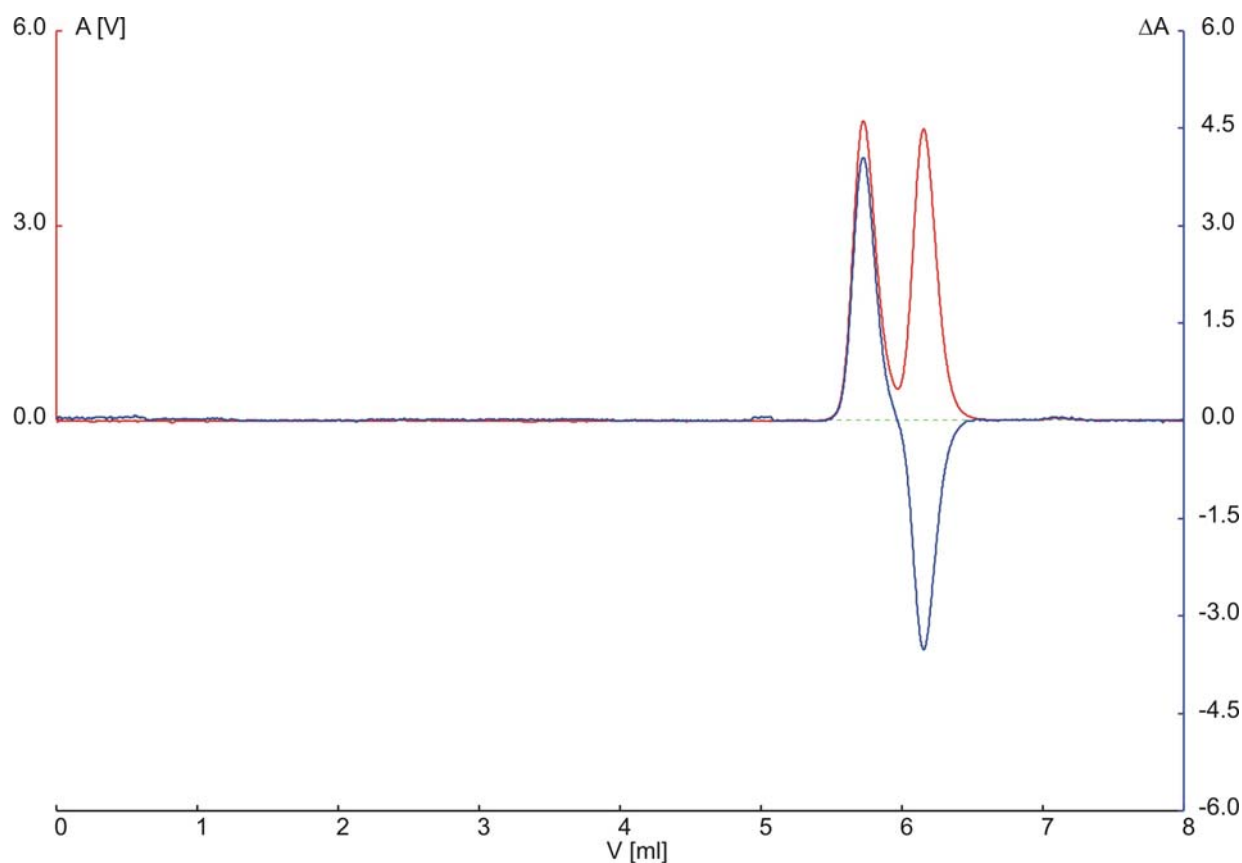


Abb. 2-25: Chromatogramm von *rac*-**160**.

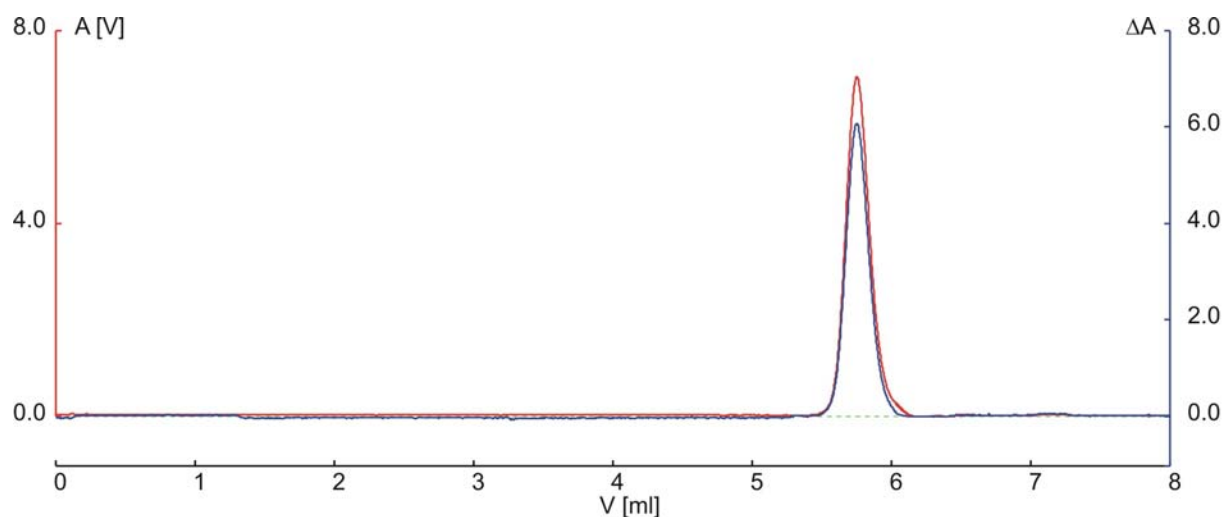


Abb. 2-26: Chromatogramm von **(S)-160**. Das Minorenantiomer konnte nicht detektiert werden. Da als Nachweisgrenze ca. 1% angenommen werden kann (siehe Abb. 2-27), kann man von einer Enantiomerenreinheit von $ee > 98\%$ ausgehen.

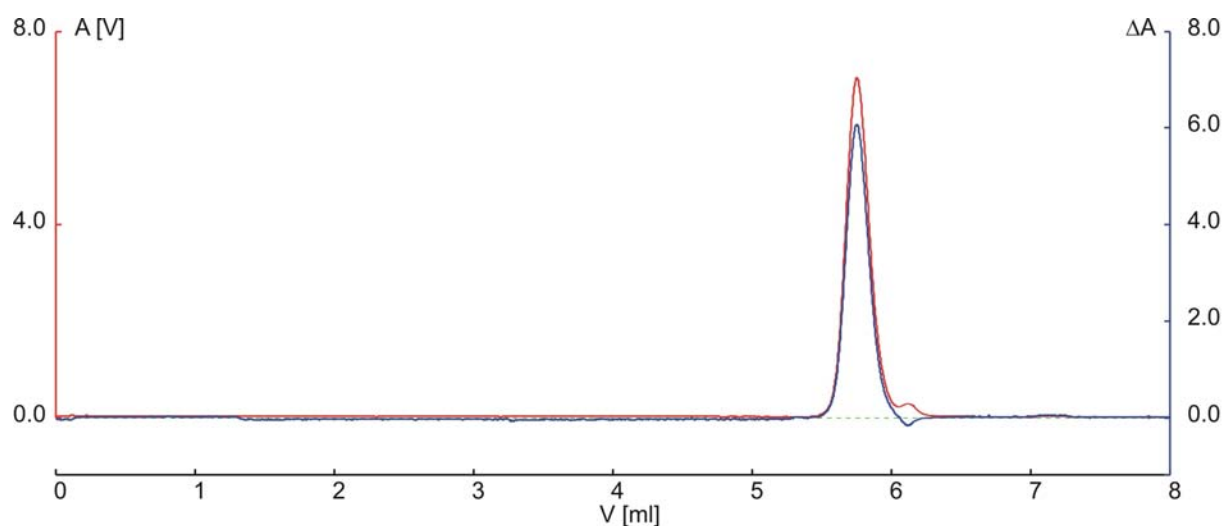


Abb. 2-27: Chromatogramm von **(S)-160** + 4% **rac-160**. Das Minorenantiomer (2%) konnte noch detektiert werden. Daher sollte die Nachweisgrenze bei ca. 1% liegen.

Erwartungsgemäß trat im Laufe der Reaktionsstufen keine Razemisierung am Chiralitätszentrum ein. Es ist somit möglich, auf diese Weise enantiomerenreine Derivate der Leitstruktur zu synthetisieren.

Da die gesamte Route jedoch, auch aufgrund der vielen Stufen, mit einem nicht unerheblichen Aufwand verbunden war, wurde nach einfacheren und effizienteren Möglichkeiten gesucht.

2.7.2.2 *N*-geschütztes Methylaziridin

Andere Arbeitsgruppen hatten gezeigt, dass die Reaktion von Indolyl-Anionen mit aktivierten Aziridinen unter milden Bedingungen einen Zugang zu Tryptaminderivaten bietet^[C63]. Dabei ist allerdings ein nicht unerhebliches Regioselektivitätsproblem zu lösen: einerseits die bekannte Anion-Ambidenz des Indols, andererseits die beiden möglichen Reaktionsstellen des Methylaziridins. Man muss also mit vier isomeren Produkten rechnen.

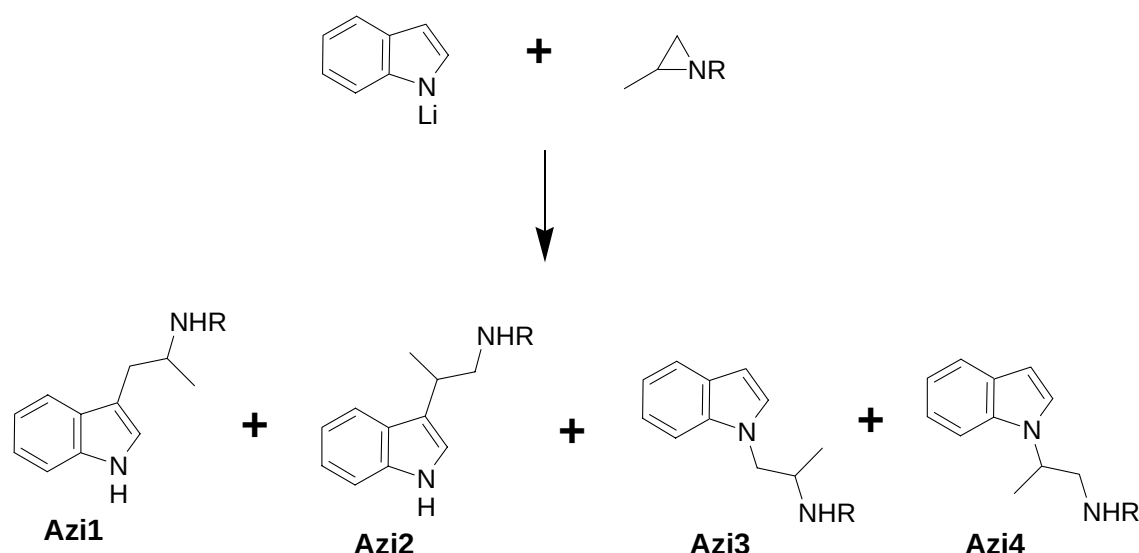


Abb. 2-28: Regioselektivitätsproblem des Aziridins

Die Anion-Ambidenz lässt sich durch das Lösungsmittel beeinflussen, die Regioselektivität der Ringöffnung durch den Rest R des Aziridins.

So sollte die Reaktion in THF ausschließlich das Derivat **Azi3** liefern, während in Toluol sowohl die Produkte **Azi1**, **Azi2** und **Azi3** entstehen. Eine Erklärung dafür könnte einerseits eine mögliche Solvatisierung des Li^+ -Kations in THF und andererseits eine feste Koordination des Indol-Stickstoffs an das Li^+ -Kation in Toluol sein. Zur Verhinderung der N1-Alkylierung kann aber auch mit Indolylmagnesiumbromid^[C64,C65] oder mit *N*-geschützten Indolen (siehe Kapitel 2.7.2.1) gearbeitet werden.

Eine effektive Ringöffnung des Aziridins wird durch elektronenziehende Schutzgruppen erreicht. Geeignet sind dazu zum Beispiel Benzoyl^[C63], Tosyl^[C63,C64,C66], Mesyl^[C63,C66] und Diethoxyphosphoryl^[C67]. Zur Kopplung mit Indolen sind die Benzoylaziridine und die Tosylaziridine am besten untersucht. Der Einsatz der Tosylschutzgruppe führt zu Produktgemischen von **Azi1** und **Azi2** im Verhältnis von 1:1 bis zu 1:3 je nach gewählten Reaktionsbedingungen^[C63,C65]. Die Benzoylaziridine sollen ausschließlich zu Produkt **Azi2** führen^[C63]. Zur Erklärung wird über eine zusätzliche Aktivierung des Benzoylaziridins durch Koordination des Carbonylsauerstoffs mit der Lithium-Spezies des Indolylolithiums spekuliert^[C68].

Da aber sowohl die Produkte analog zu **Azi1** (α -methyl-verzweigt) als auch zu **Azi2** (β -methyl-verzweigt) von Interesse sind, wurde die Tosylgruppe als vielversprechende Variante ausgewählt. Die zu erwartenden Produktgemische sollten dann chromatographisch getrennt werden.

Zur Darstellung des Aziridins kann man auf den *chiral pool* zurückgreifen.

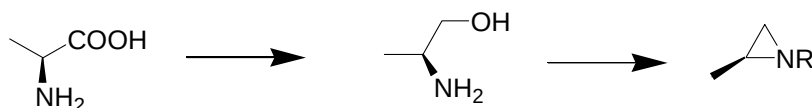
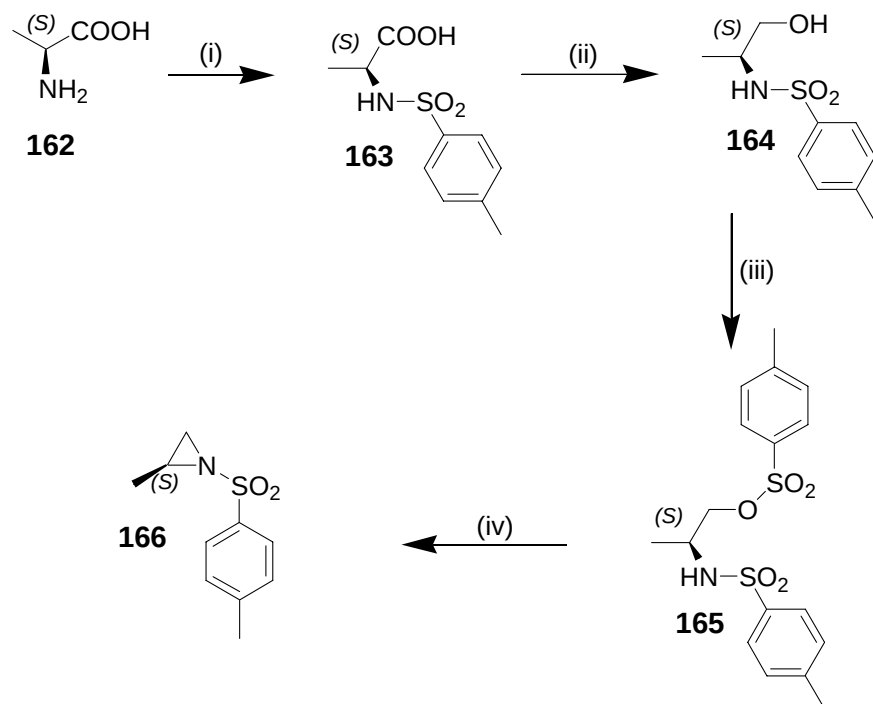


Abb. 2-29: Darstellung von Aziridinen aus Alanin

Eine gängige Methode stellt die direkte Reduktion von Alanin zu Alaninol und anschließende Zyklisierung dar. Die Reduktion kann mit LiAlH_4 ^[C69,C70,C71,C72] oder NaBH_4 unter Aktivierung durch I_2 ^[C73], TiCl_4 ^[C74] oder ZnCl_2 ^[C75] geschehen. Weit verbreitet, da oft mit besseren Ausbeuten, ist auch die Reduktion eines Alaninesters^[C76,C77]. Problematisch bleibt jedoch die Isolation des Alaninols, welches sich aufgrund seiner ausgeprägten Hydrophilie nur schwer aus einer wässrigen Phase extrahieren lässt. Nachfolgende Tosylierung sowohl des Sauerstoffs als auch des Stickstoffs des Alaninols ergibt das ditosylierte Produkt, welches mit KOH in Methanol^[C78,C79] oder mit K_2CO_3 in Aceton^[C80] zum Aziridin zyklisiert werden kann.

Einfacher erschien jedoch folgende Methode^[C81]:



(i) 1. NaOH 2. TosCl , $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (ii) LiAlH_4 (iii) TosCl , DMAP, Pyridin
(iv) Amberlite IRA-400(OH), DMAP, Pyridin

Abb. 2-30: Darstellung von enantiomerenreinem *N*-Tosylmethylaziridin (**166**)

Alanin (**162**) wird zunächst mit guten Ausbeuten tosyliert^[C82] und anschließend mit LiAlH₄ reduziert. Das entstehende geschützte Amin (**164**) kann aufgrund seiner größeren Lipophilie im Vergleich zu Alaninol ohne großen Arbeitsaufwand isoliert werden. Ringschluss zum Aziridin in einer Eintopfreaktion^[C81] mit Toluolsulfonsäurechlorid, Pyridin und dem basischen Ionenaustauscher IRA-400 misslang jedoch. *Nenajdenko et al.*^[C65] berichten über eine sehr langsame Reaktion unter diesen Bedingungen. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst eine O-Tosylierung vorgenommen. Das isolierte ditosylierte Alaninol (**165**) konnte dann mithilfe des Ionenaustauschers IRA-400 zyklisiert werden.

Das so gewonnene *N*-Tosylmethylaziridin (**166**) wurde als Kopplungspartner für Indol benutzt. Wie in vorstehenden Kapiteln schon angesprochen, kann Indolylolithium oder Indolylmagnesiumbromid als reaktive Indolkomponente genutzt werden. Nach der von *Onitschenko* und *Stamm* beschriebenen Methode^[C63] mit Indolylolithium wurde erwartungsgemäß eine Mischung aus mehreren Produkten erhalten. Eine Aufreinigung gelang jedoch nicht.

Mit Indolylmagnesiumbromid konnte nach säulenchromatographischer Reinigung eine Mischung aus α - und β -methylverzweigtem Tryptamin isoliert werden. Das Verhältnis der beiden Verbindungen betrug laut ¹H-NMR-Analyse des Isomerengemisches ungefähr 1:1. Dies steht in gutem Einklang mit den von *Nenajdenko et al.*^[C65] berichteten Ergebnissen. Eine Isomerentrennung mittels HPLC wurde nicht vorgenommen, da zunächst geeignetere Methoden für die Synthese von enantiomerenreinen α -methyl-substituierten Tryptaminen untersucht werden sollten.

2.7.3 Diastereoselektive Reduktion einer C=N-Doppelbindung

Eine weitere Methode zur enantiomerenreinen Gewinnung α -methyl-substituierter Tryptamine stellt die stereoselektive Reduktion geeigneter Vorstufen dar. Die stereoselektive Sättigung von Ketonen und Iminen mit molekularem Wasserstoff oder organischen Hydrid-Donatoren schafft einen idealen Zugang zu chiralen, nicht razemischen Alkoholen und Aminen. Häufig werden dabei Katalysatoren auf Basis von BINOL^[C83,C84,C85,C86], BIFOL^[C86], TADDOL^[C86,C87] sowie Bisoxazoline^[C88,C89,C90,C91] und Aminoindanole^[C92] verwendet. Die dabei erzielten Enantioselektivitäten von bis zu ee = 94% sind jedoch immer auf wenige, spezielle Substrate beschränkt. Geringfügige Variation des Substrates führt meist zu erheblichem Abfall der Enantioselektivität. Aufgrund der stark limitierten Anwendungsbreite und der ungenügenden Selektivität wurde stattdessen auf die Bildung eines diastereotopen Imins und Reduktion der C=N-Doppelbindung zurückgegriffen^[C93]. Dazu wurde zunächst ein chirales Auxiliar eingeführt und anschließend die entstandene C=N-Doppelbindung reduziert. Das zu erwartende Diastereomerengemisch kann chromatographisch getrennt werden.

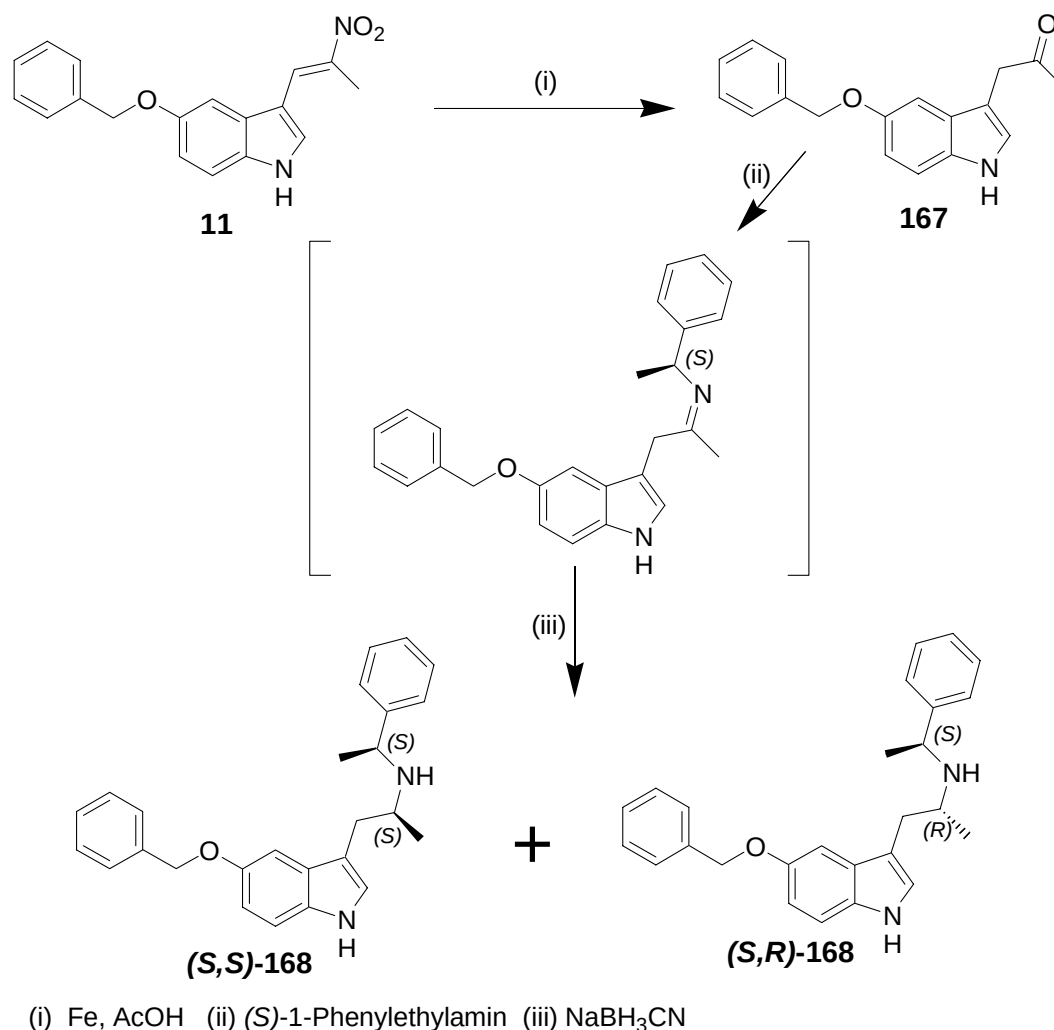


Abb. 2-31: Synthese enantiomerenreiner Derivate durch diastereoselektive Reduktion einer C=N-Doppelbindung

Ausgehend von dem Nitrovinylderivat **11** wurde zunächst das Keton **167** synthetisiert. Dies kann recht einfach mit Fe/HCl ^[C94,C95] oder TiCl_3 ^[C96,C97] geschehen. Es wurde die Methode mit elementarem Eisen gewählt. Das Primärprodukt dieser Reaktion sind Oxime^[C98,C99], die in Gegenwart von Säure der hydrolytischen Spaltung zu Ketonen unterliegen.

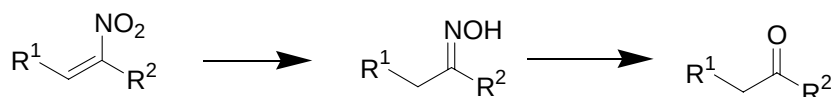


Abb. 2-32: Synthese von Ketonen aus Nitrovinylderivaten

Aufgrund sehr schlechter Löslichkeit der Nitrovinylkomponente in THF-Salzsäure-Mischungen wurde als Lösungsmittel Essigsäure verwendet. Der Zusatz von HCl konnte damit entfallen.

Das so gewonnene Keton **167** wurde nun mit enantiomerenreinem (S)-1-Phenylethylamin reaktiv aminiert. Als Reduktionsmittel diente NaBH_3CN . Das Verhältnis der beiden entstehenden Diastereomere betrug in einem ersten Versuch bei Raumtemperatur und 24 h Reaktionszeit ungefähr $(S,S) / (S,R) = 2 : 1$. Die entsprechenden Anteile beider Diastereomere in der Mischung wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ermittelt. Zur Verbesserung der Diastereoselektivität wurden die Reaktionsbedingungen modifiziert: Absenken der Temperatur auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ brachte erwartungsgemäß längere Reaktionszeiten (48 h) mit sich, erhöhte aber die Diastereoselektivität nicht.

Da sich die Diastereomere dünnschichtchromatographisch an Kieselgel mit NH_3 -gesättigtem CH_2Cl_2 unterscheiden ließen ($R_{f(S,S)} = 0,45$ bzw. $R_{f(S,R)} = 0,39$), wurde zur präparativen Trennung die Rotationschromatographie eingesetzt. Bei dieser zentrifugal beschleunigten, radialen Chromatographie werden Glasplatten verwendet, die mit gipshaltigem Kieselgel beschichtet sind.

Mit einer Schichtdicke der Platte von 2 mm gelingt die Auftrennung von kleinen Portionen (100 mg), wobei von dem (S,S)-Diastereomer jeweils ca. 10 mg und von dem (S,R)-Diastereomer jeweils ca. 5 mg in reiner Form isoliert werden konnten. Der Rest wurde als Diastereomerenmischung zurückgewonnen.

Weitere Syntheseschritte sahen vor:

- Hydrogenolytische Entfernung beider benzylicher Substituenten
- Schützen des prim. Amins
- Kopplung in 5-Stellung
- Entfernen der Amin-Schutzgruppe

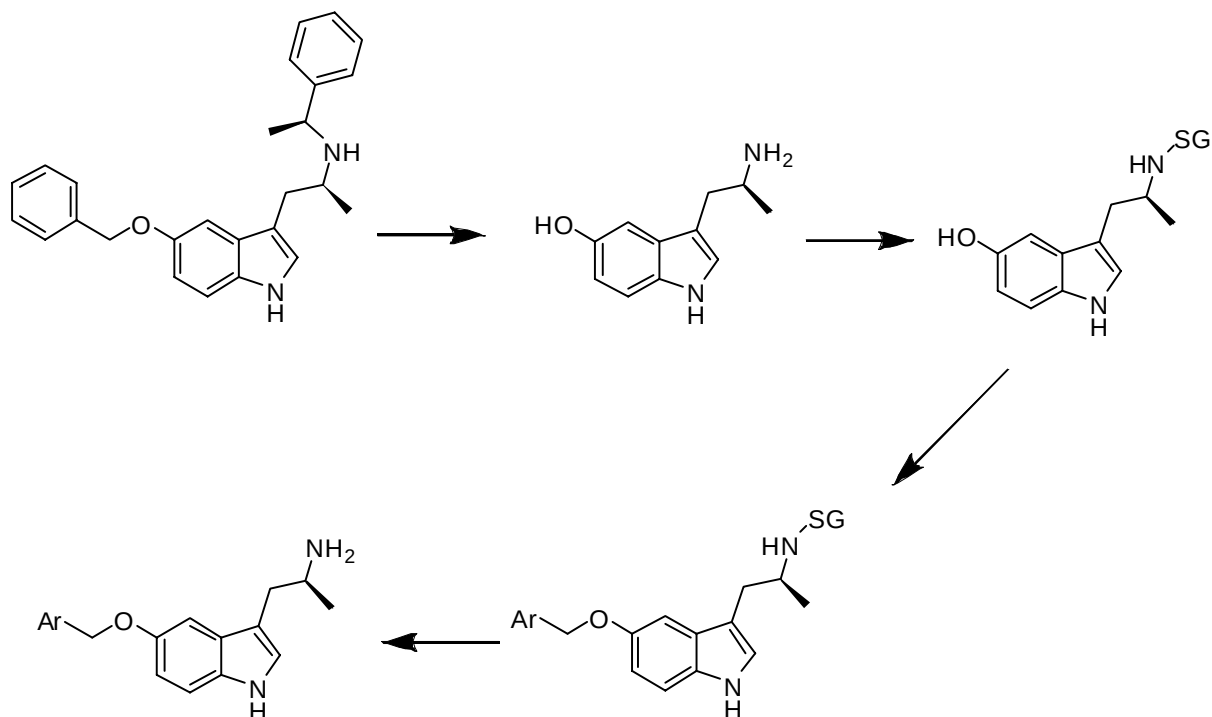


Abb. 2-33: Syntheschema zur Gewinnung enantiomerenreiner Zielverbindungen aus den Diastereomeren **168**.

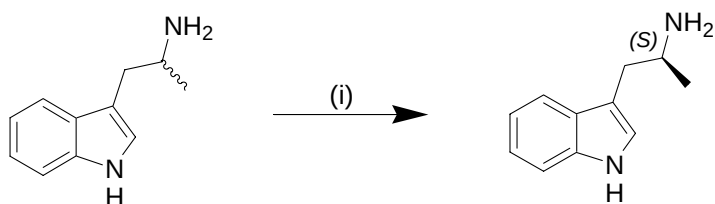
Die nötige Gesamtmasse an reinem Diastereomer wurde deshalb auf 1 - 2 g veranschlagt. Aufgrund der nur sehr geringen Ausbeuten bei der Diastereomerentrennung wurde eine andere Möglichkeit gesucht, um größere Mengen an enantiomerenreinen α -Methyl-Tryptaminderivaten zu erhalten.

2.7.4 Razematspaltung mittels fraktionierter Kristallisation diastereomerer Salze

Um große Mengen enantiomerenreiner Verbindungen zu erhalten, bietet sich die Razematspaltung über diastereomere Salze an. Diese erschien umso attraktiver, da beide Enantiomere benötigt wurden und auf der gemeinsamen Zwischenstufe **15** ein primäres Amin anfällt, welches einer Salzbildung zugänglich ist.

Dazu wurden viele organische Säuren, die in der Literatur^[C100] häufig als Trennreagenzien eingesetzt werden, auf ihre Eignung hin untersucht. Mit Mandelsäure, O-Acetylmandelsäure und Weinsäure konnte aus verschiedensten Lösungsmittelgemischen heraus keine zufriedenstellende Kristallisation erreicht werden.

Da der Fa. Sanofi^[C101] jedoch die Razematspaltung von α -Methyltryptamin mittels Camphersulfonsäure in einer Mischung aus Methanol und Isopropanol (1 : 4) gelang, wurde versucht, diese Bedingungen auf 5-Benzyloxy- α -methyltryptamin (**15**) zu übertragen.



(i) 1. D-Camphersulfonsäure, MeOH : iPrOH (1 : 4) 2. NaOH

Abb. 2-34: Razematspaltung von α -Methyltryptamin mit Camphersulfonsäure

Aufgrund einer veränderten Löslichkeit durch den lipophilen Benzyloxy-Substituenten konnte aber leider keine Bildung eines Niederschlags erreicht werden.

Erfolgreich waren die Versuche dann aber mit D-(+)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure, womit eine Kristallisation aus Methanol : Wasser (4 : 1) erreicht werden konnte. Nach dreimaliger Umkristallisation aus einer Methanol-Wasser Mischung gleicher Zusammensetzung konnte schließlich enantiomerenreines 5-Benzyloxy- α -methyltryptamin ((**S**)-**15**) erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss ee war größer als 99%.

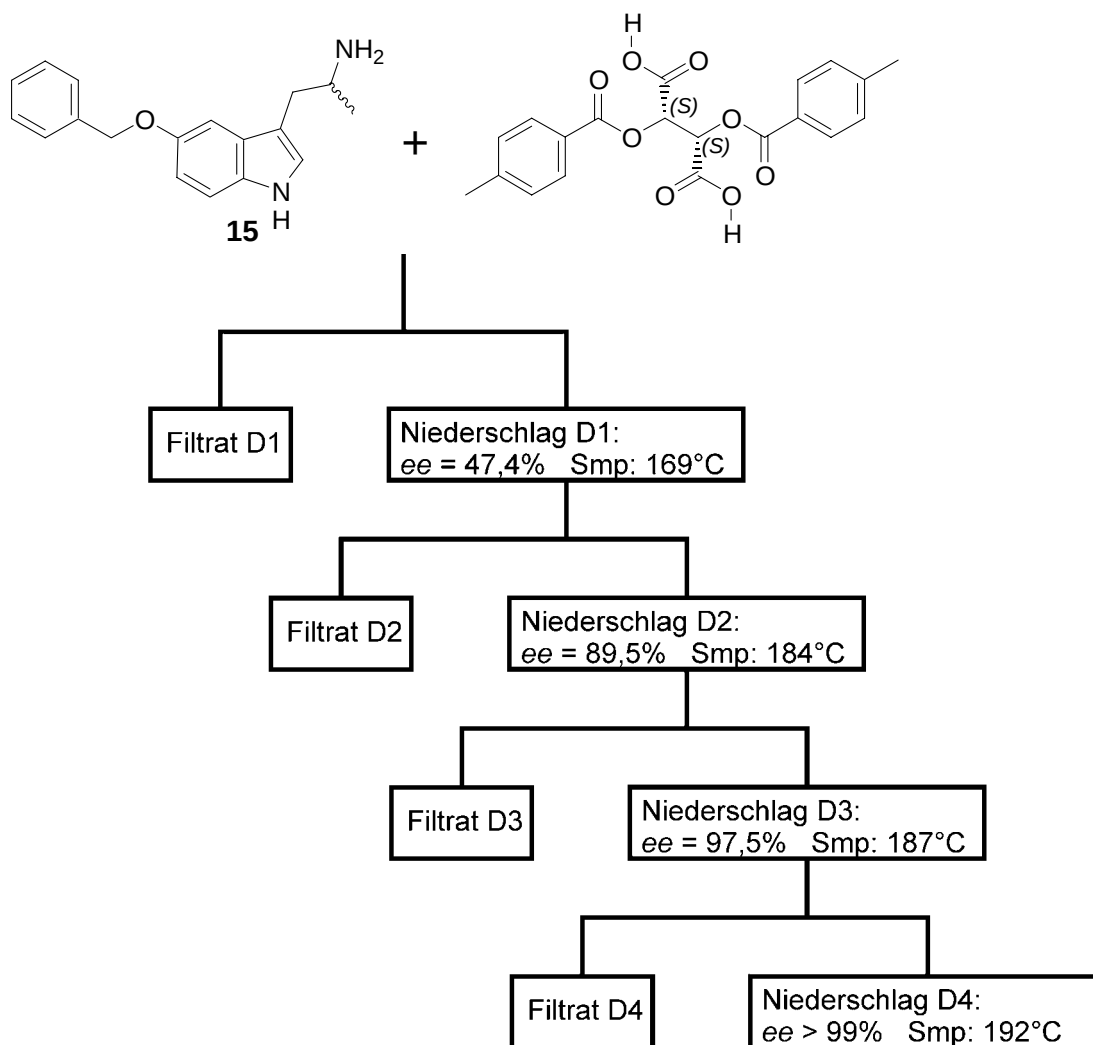


Abb. 2-35: Fraktionierte Kristallisation von **15** mit D-(+)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure. Die angegebenen Werte für den Enantiomerenüberschuss ee beziehen sich jeweils auf das freigesetzte Amin und wurden mittels ^1H -NMR-Analyse ermittelt.

Da aus den vereinigten Filtraten nach Freisetzung desamins und Zusatz von L-(-)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure auch das andere Enantiomer nach Umkristallisation in reiner Form (ee > 99%) gewonnen werden konnte, stellt die Razematspaltung in dieser Form eine sehr effiziente Methode dar, um größere Mengen enantiomerenreines 5-Benzyloxy- α -methyltryptamin ((**S**)-**15** bzw. (**R**)-**15**) zu erhalten. Dies stellte dann auch das Edukt für alle in dieser Arbeit synthetisierten enantiomerenreinen Derivate von BW723C86 dar.

2.7.5 Ermittlung der absoluten Konfiguration

Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Dazu wurden die Toluoyltartrate zunächst in die Hydrochloride umgefällt und aus Methanol umkristallisiert.

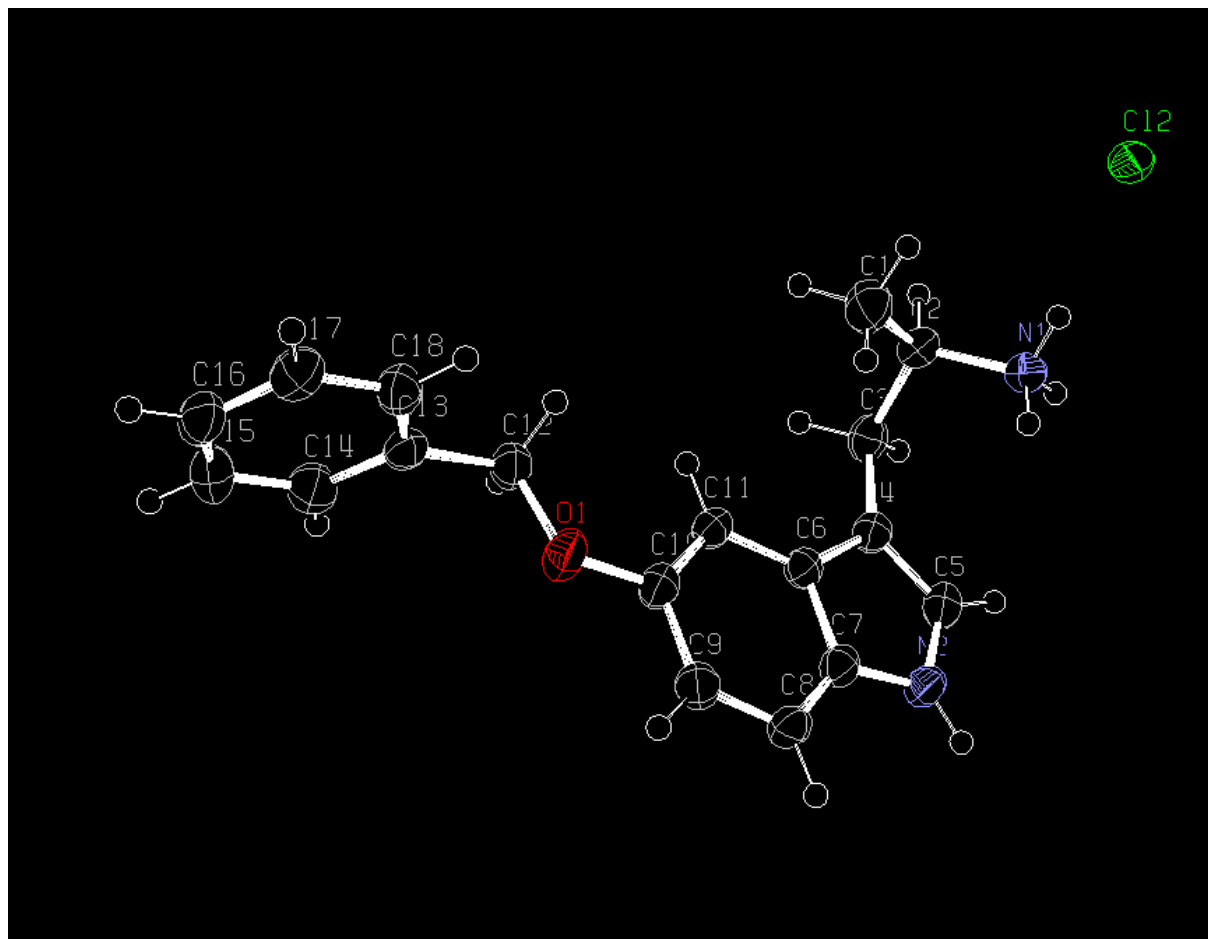


Abb. 2-36: Röntgenstruktur von **(R)-15 • HCl** (hervorgegangen aus der Razematspaltung mit L-(-)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure)

Aus der Röntgenstruktur des aus der Razematspaltung mit L-(-)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure hervorgegangenen Amins (Abb. 2-36) lässt sich die absolute Konfiguration von **15** bestimmen: Es handelt sich um das (*R*)-Enantiomer.

Das (*S*)-Enantiomer erhält man folglich durch Fällung und Umkristallisation mit D-(+)-O,O'-Di-p-toluoylweinsäure.

2.7.6 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **15**

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgte mittels ^1H -NMR-Analyse unter Zuhilfenahme des Shift-Reagenzes (S)-(+)-2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)ethanol^[C102], kurz auch nur Anthrylalkohol genannt.

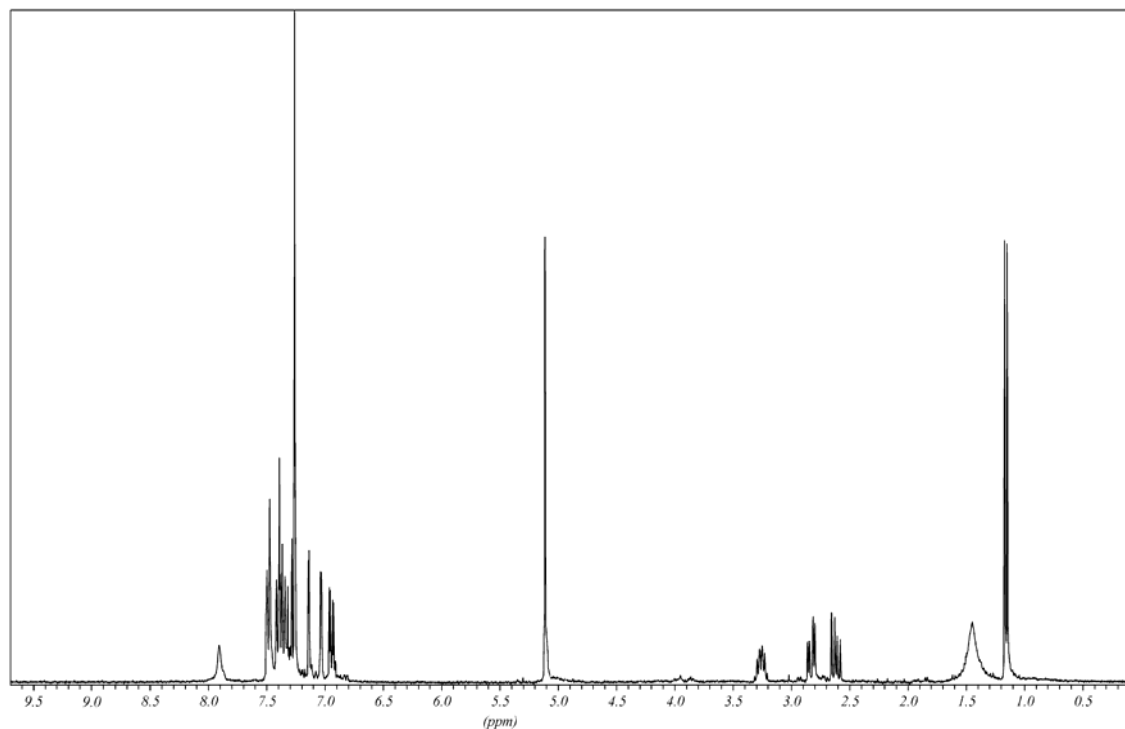


Abb. 2-37: ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 des racemischen Amins **15**

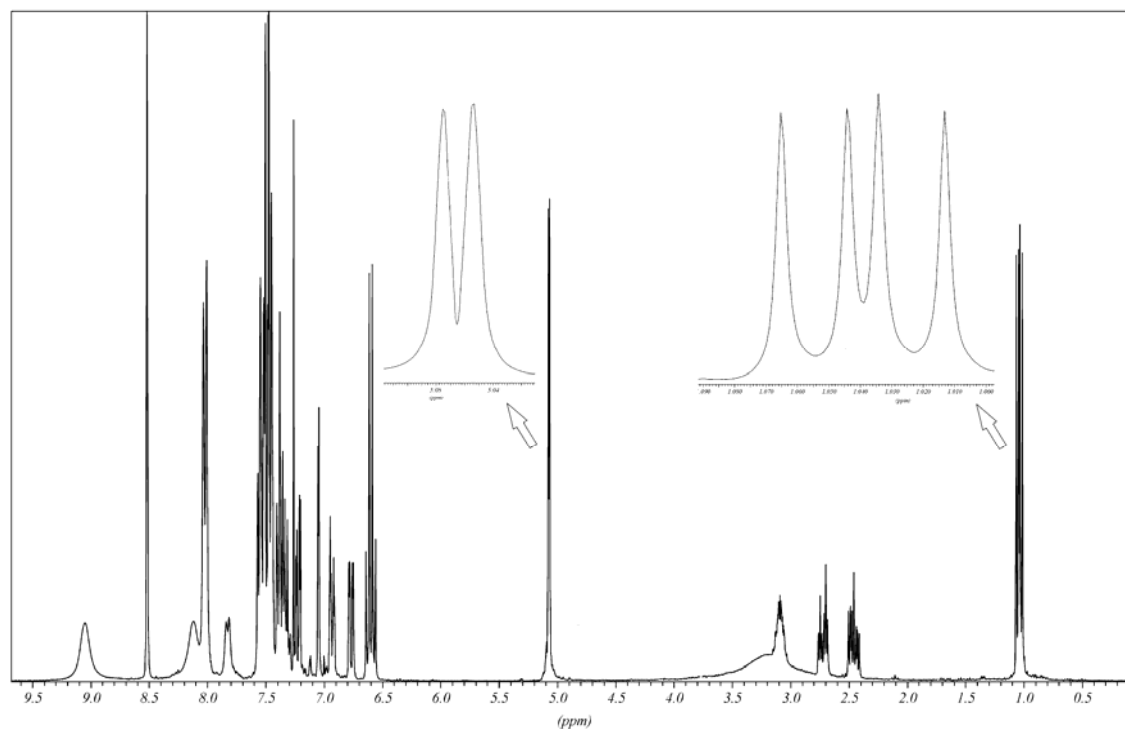


Abb. 2-38: ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 des racemischen Amins **15** unter Zusatz eines 4-fachen molaren Überschusses des Shift-Reagenzes (S)-(+)-2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)ethanol. Die Aufspaltung der Peaks von PhCH_2 und CH_3 ist gut zu sehen.

Der Zusatz eines Überschusses dieses chiralen Anthrylalkohols zu einer Probe lässt diastereomere Aggregate entstehen, die dann im NMR-Spektrum die Aufspaltung sonst identischer Peaks der Enantiomere bewirken. Es zeigte sich im Spektrum der mit dem Anthrylalkohol versetzten Probe eine Aufspaltung fast aller Peaks des Amins. Besonders die benzyliche CH₂-Gruppe eignet sich gut zur genaueren Analyse.

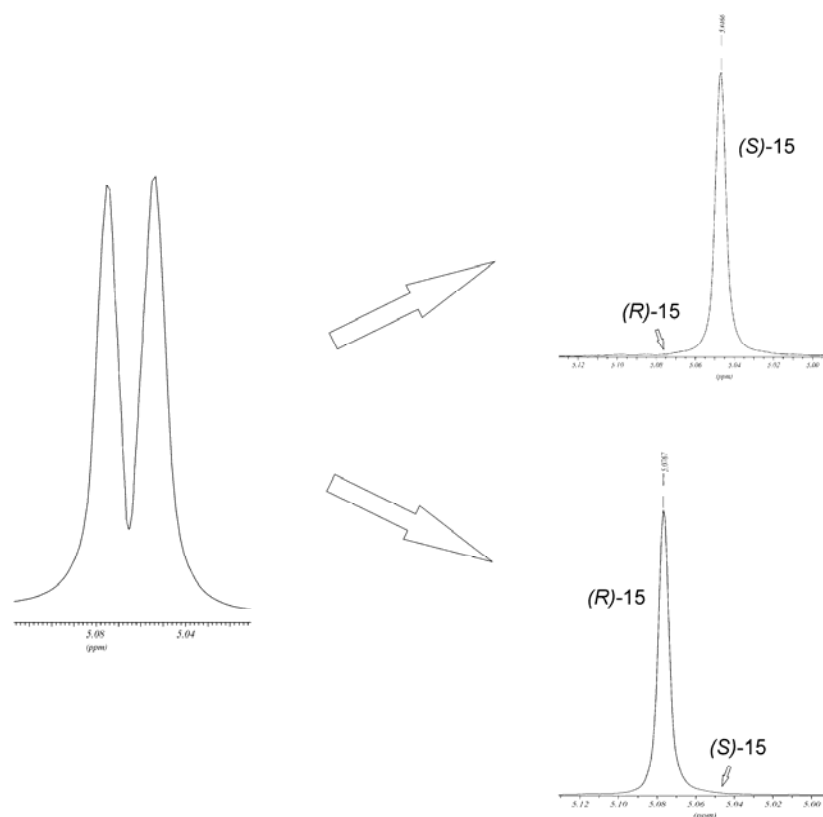


Abb. 2-39: Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren von *rac*-15, (*S*)-15 sowie (*R*)-15 jeweils mit Zusatz eines 4-fachen molaren Überschusses Anthrylalkohol.

Die chemische Verschiebung der Protonen der Methylengruppe beträgt bei Zusatz eines 4-fachen molaren Überschusses des Shift-Reagenzes für das (*S*)-Enantiomer $\delta = 5,045$ ppm und $\delta = 5,078$ ppm für das (*R*)-Enantiomer. In den Spektren der reinen Enantiomere waren die Peaks des jeweiligen Minorenantiomers nicht detektierbar.

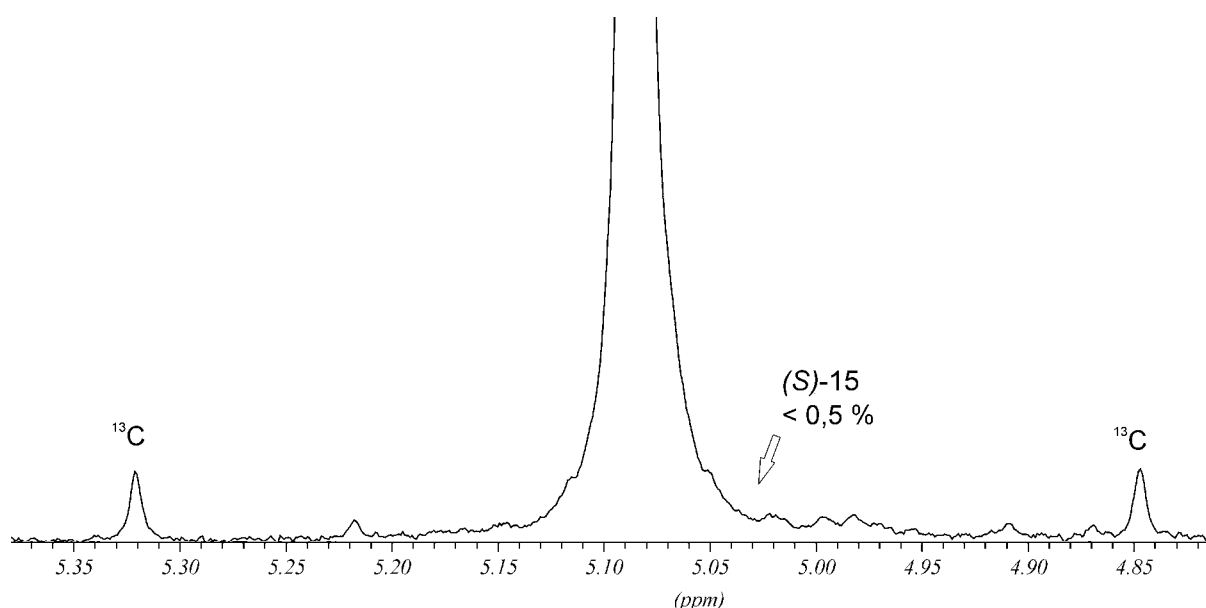


Abb. 2-40: Ausschnitt aus den ^1H -NMR-Spektren von **(R)-15** + Anthrylalkohol. Gut zu sehen sind die ^{13}C -Satelliten-Signale bei $\delta = 4,85$ ppm und $\delta = 5,32$ ppm mit einer Intensität von jeweils 0,55% des Hauptsignals. Ein Signal des Minorenantiomers **(S)-15** bei $\delta = 5,045$ ppm ist nicht zu erkennen.

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze dient Abbildung 2-38. In dieser vergrößerten Darstellung sind neben dem Hauptsignal bei $\delta = 5,078$ ppm auch noch rechts ($\delta = 4,85$ ppm) und links ($\delta = 5,32$ ppm) davon die ^{13}C -Satelliten-Signale zu erkennen. Diese haben eine Intensität von jeweils 0,55 % des Hauptsignals. Da gleichzeitig das Signal des Minorenantiomers bei $\delta = 5,045$ ppm nicht nachweisbar ist, liegt dessen Anteil unter 0,55%. Die Enantiomerenreinheit kann also mit $ee > 99\%$ angegeben werden.

Mit der Razematspaltung durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze der Ditoluoylweinsäure konnte eine Methode entwickelt werden, mit der man jetzt in der Lage ist, größere Mengen der enantiomerenreinen zentralen Zwischenstufe **15** in exzellenter Reinheit darzustellen.

Verb.	Ausbeute	Smp.	$[\alpha]$	ee
(R)-15	25% ^a	244 - 245 °C ^b	- 9,1° (c=3,0 MeOH) ^b	> 99%
(S)-15	28% ^a	242 - 243 °C ^b	+ 8,9° (c=2,4 MeOH) ^b	> 99%

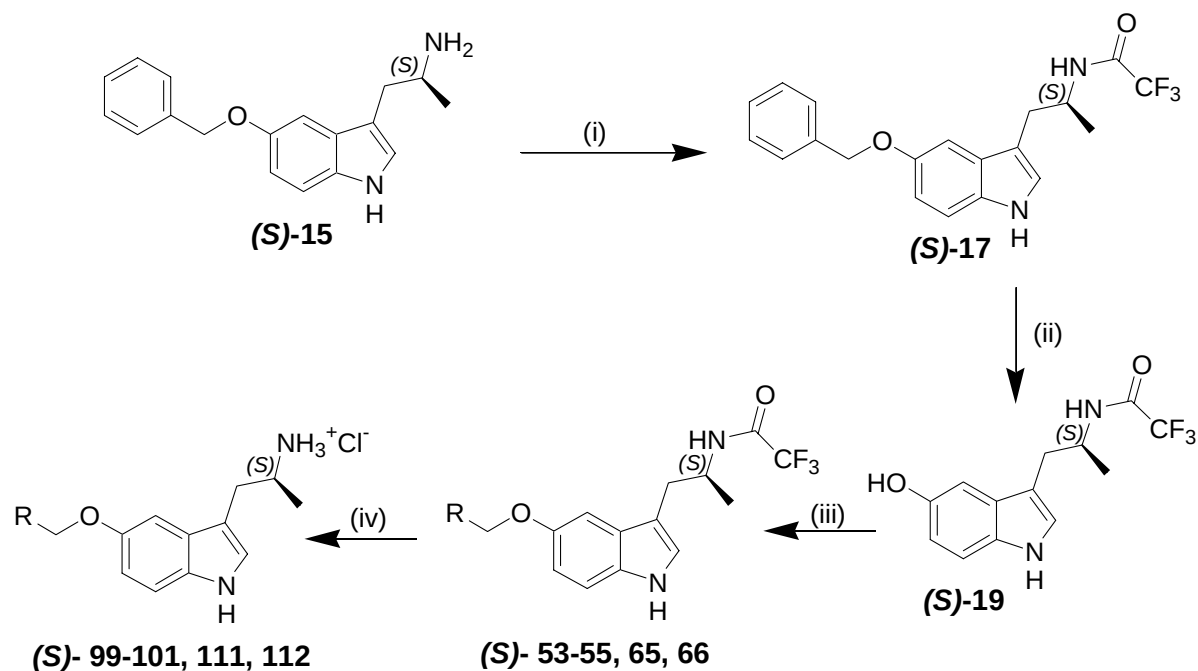
Tab. 2-12: Analytische Daten der Razematspaltung

^a nach Razematspaltung und Freisetzung des Amins ^b Daten des Hydrochlorids

2.7.7 Umsetzung zu weiteren enantiomerenreinen Derivaten

2.7.7.1 Synthesestrategie

Enantiomerenreines **15** kann dann nach der schon in Kapitel 2.1.4.1 diskutierten Syntheseroute zu den entsprechenden enantiomerenreinen Derivaten umgesetzt werden.



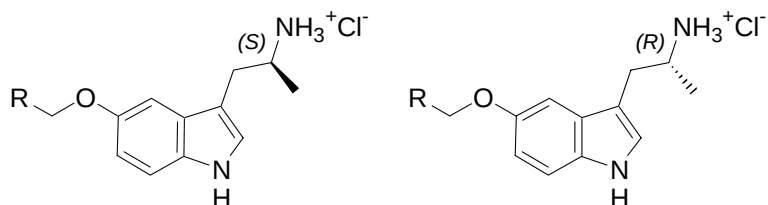
R = Aryl

(i) $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$, $\text{EtN}(\text{iPr})_2$, CH_2Cl_2 (ii) Pd/C , H_2 (iii) K_2CO_3 , LiBr , RCH_2Cl , Aceton
 (iv) 1. K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2. HCl

Abb. 2-41: Syntheseroute zu enantiomerenreinen Zielverbindungen ausgehend von der enantiomerenreinen Zwischenstufe **(S)-15**. Dargestellt ist die Synthese der (S)-Enantiomere. Die entsprechenden (R)-Enantiomere werden analog ausgehend von **(R)-15** dargestellt.

2.7.7.2 Überblick der dargestellten Zielverbindungen

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die dargestellten enantiomerenreinen Zielverbindungen.



Verb.	R	$[\alpha]$	ee
(S)-111	2-Thienyl	+26,9°	>99%
(R)-111	2-Thienyl	-26,5°	>99%
(S)-112	3-Thienyl	+25,2°	>99%
(R)-112	3-Thienyl	-26,1°	>99%
(S)-99	2-OMe-Phenyl	+22,9°	>99%
(R)-99	2-OMe-Phenyl	-23,4°	>99%
(S)-100	3-OMe-Phenyl	+21,9°	>99%
(R)-100	3-OMe-Phenyl	-23,0°	>99%
(S)-101	4-OMe-Phenyl	+19,9°	>99%
(R)-101	4-OMe-Phenyl	-20,7°	>99%
(S)-15	Phenyl	+8,9°	>99%
(R)-15	Phenyl	-9,1°	>99%

Tab. 2-13: Übersicht über enantiomerenreine Zielverbindungen

2.7.7.3 Reinheitskontrolle

2.7.7.3.1 Reinheitskontrolle der Syntheseintermediate

Alle Syntheseintermediate wurden mittels HPLC auf ihre Enantiomerenreinheit hin untersucht. Als chirale stationäre Phasen kamen mit Chiralpak AD[®] und Chiralcel OD[®] gepackte Säulen zum Einsatz.

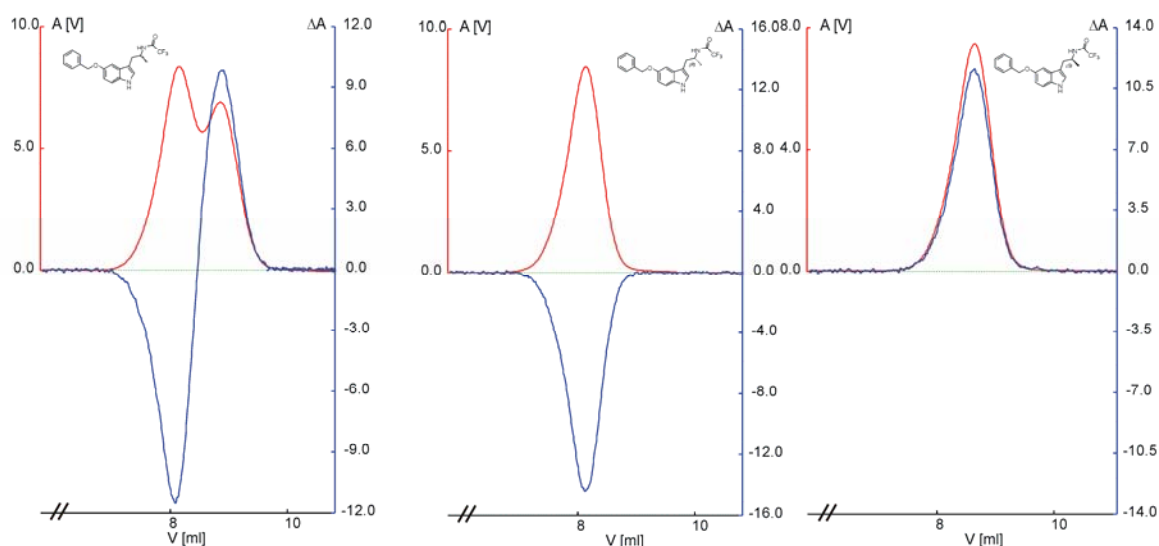


Abb.2-42: Chromatogramme von *rac*-17, (*R*)-17 und (*S*)-17. Konzentration: 0,5 mg/ml; Sorbens: Chiralcel OD[®]; Eluens: n-Hexan:EtOH (85:15); Temperatur: 22 °C; Fluss: 0,5 ml/min; Druck: 3 bar

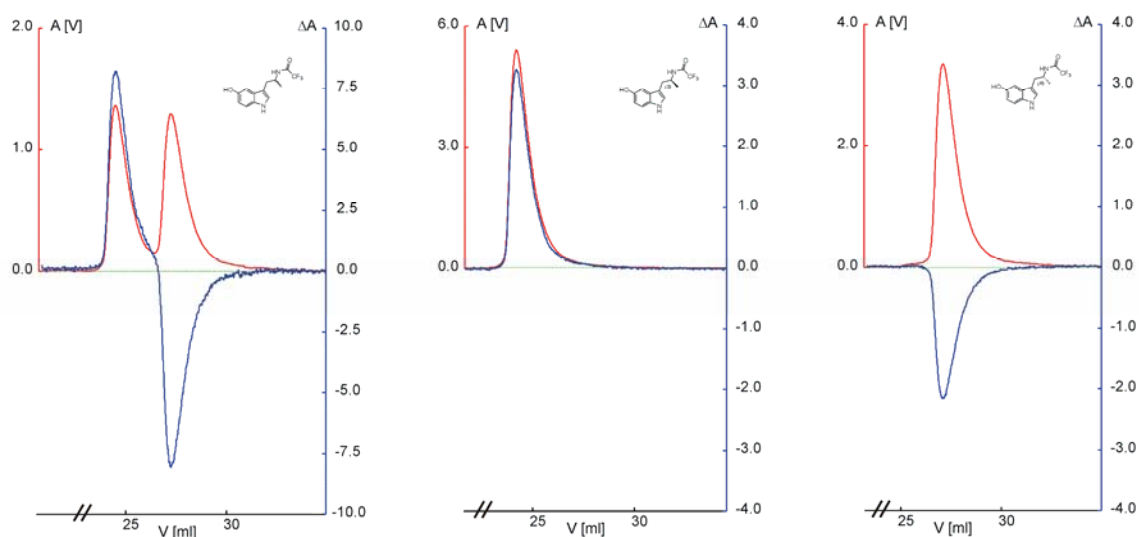


Abb. 2-43: Chromatogramme von *rac*-19, (*R*)-19 und (*S*)-19. Konzentration: 0,5 mg/ml; Sorbens: Chiralpak AD[®]; Eluens: n-Heptan:iPrOH (9:1); Temperatur: 22 °C; Fluss: 0,5 ml/min; Druck: 14 bar

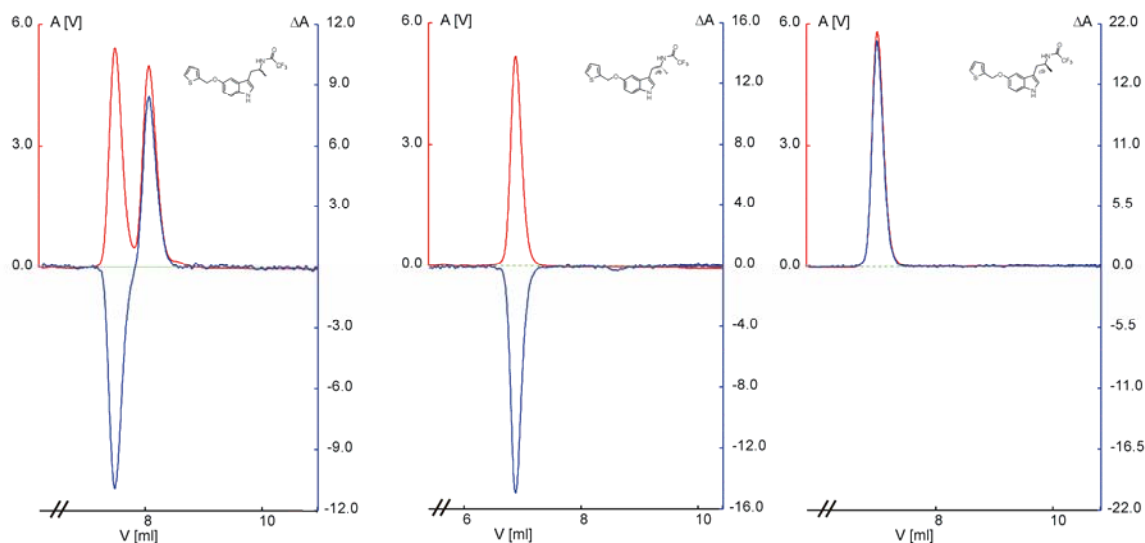
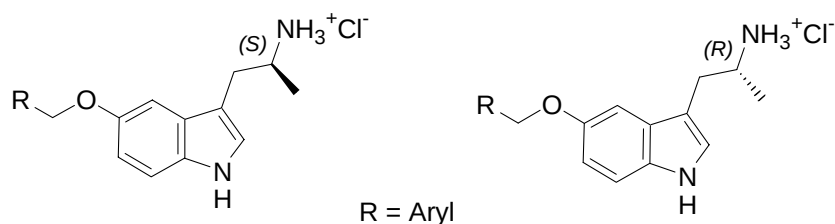


Abb. 2-44: Chromatogramme von **rac-65**, **(R)-65** und **(S)-65**. Konzentration: 0,5 mg/ml; Sorbens: Chiralpak AD®; Eluens: n-Hexan:ETOH (85:15); Temperatur: 22 °C; Fluss: 0,5 ml/min; Druck: 3 bar

Erwartungsgemäß wurde in keinem Fall das unerwünschte Minorenantiomer detektiert. Die gewünschten Endverbindungen waren für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels HPLC leider nicht geeignet.

2.7.7.3.2 Reinheitskontrolle der Zielverbindungen

Bedingt durch das primäre Amin konnte auch nach intensiver Variation der Versuchsbedingungen keine ausreichende Trennleistung mittels HPLC erzielt werden, die eine zuverlässige Reinheitsbestimmung erlaubt.



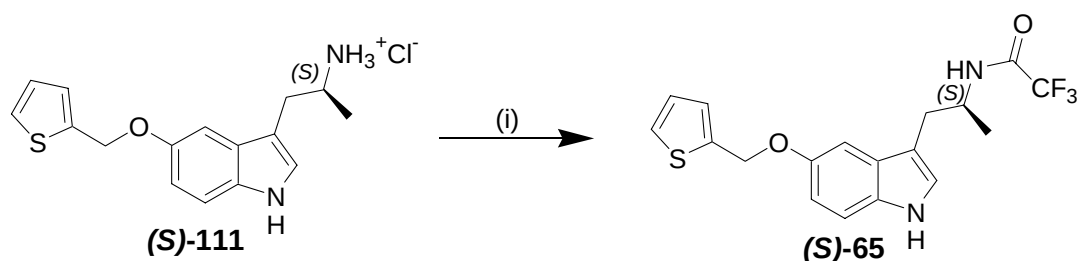
Deshalb wurden folgende Methoden benutzt, um die Enantiomerenreinheit der Zielverbindungen (primären Amine) zu bestimmen:

1. Derivatisierung des Amins
2. ^1H -NMR-Analyse mit Shift-Reagenz
3. Kapillarelektrophorese

Derivatisierung des Amins

Zur Derivatisierung des Amins stehen vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Meist werden enantiomerenreine Säuren bzw. Säurechloride, wie z.B. *Mosher's Reagent*^[C103,C104] oder *Methylmandelsäure*^[C104], verwandt. Anschließend ist eine chromatographische oder ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses möglich. Dabei muss sichergestellt sein, dass das Verhältnis der analysierten Diastereomere dem der eingesetzten Enantiomere entspricht.

Um dieses Problem zu vermeiden, wurde mit einem achiralen Reagenz derivatisiert. Dabei bot sich besonders eine Trifluoracetylierung an, da sichergestellt war, dass die Enantiomerenreinheit der trifluoracetylierten Amine mittels HPLC an chiralen Säulen bestimmt werden konnte.



(i) (F₃CCO)₂O, EtN(iPr)₂, CH₂Cl₂

Abb. 2-45: Derivatisierung zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit

Eine analytische Probe des (*R*)- sowie des (*S*)-Enantiomers wurde also in Umkehrung der Darstellung des primären Amins wieder mit der Schutzgruppe versehen und anschließend unter den schon bekannten Trennbedingungen mittels HPLC an chiraler Phase analysiert (vgl. Abb. 2-44 in Kapitel 2.7.7.3.1). Es wurde keine Verunreinigung mit Minorenantiomer festgestellt.

¹H-NMR-Analyse mit Shift-Reagenz

Darüber hinaus wurde die Enantiomerenreinheit der Endprodukte mittels ¹H-NMR-Analyse nach Zusatz eines chiralen Shift-Reagenzes bestimmt. Dies erfolgte analog der Methode, die nach der Razematspaltung zur Analyse verwandt wurde (vgl. Kapitel 2.7.6). Auch hier konnte kein Minorenantiomer detektiert werden.

Kapillarelektrophorese

Als ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der primären Amine wurde die Kapillarelektrophorese angewandt.

Als optisch aktiver Selektor wurde (2-Hydroxypropyl)- γ -cyclodextrin eingesetzt.

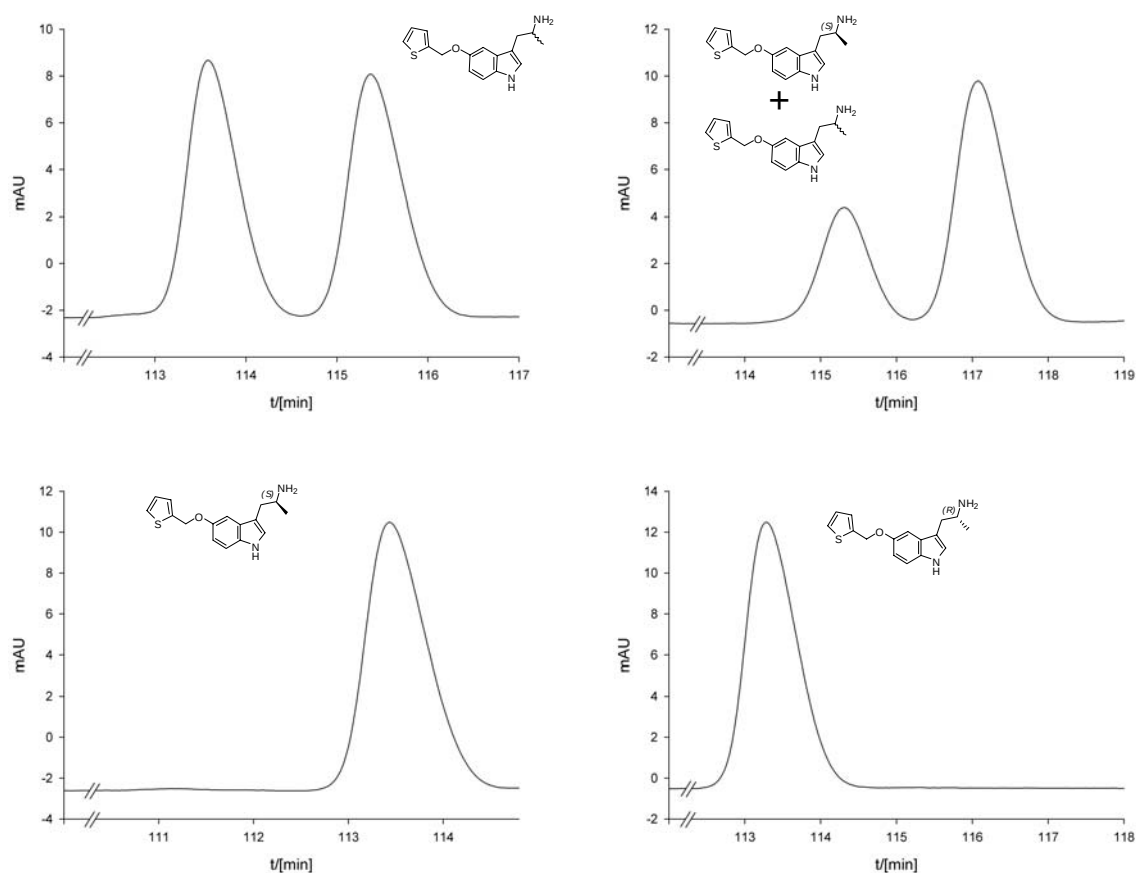


Abb. 2-46: Elektropherogramme von **rac-111**, einer Mischung aus **rac-111** und **(S)-111**, **(R)-111** und **(S)-111**. Konzentration: 5 μ M; Trennbedingungen: Kapillare: 75/70.4cm x 50 μ m; Puffer: 30 mM (2-Hydroxypropyl)- γ -cyclodextrin, 5 M Harnstoff in 125 mM Natriumphosphatpuffer (pH = 2,5) mit 10% Methanol; hydrodynamische Injektion: 20 psi x s; Temperatur: 15 $^{\circ}$ C; Detektion: 210 nm

Aufgrund des kleinvolumigen Methylsubstituenten am Chiralitätszentrum und des großen lipophilen Rests des Moleküls benötigt man sehr lange Migrationszeiten von fast 2 h, um eine Basislinientrennung beider Enantiomere zu erreichen. Die Migrationszeit für das (S)-Enantiomer ist größer als für das (R)-Enantiomer. Der ee kann mit >99% angegeben werden.

Es stehen somit drei unterschiedliche Analysenmethoden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Zielverbindungen zur Verfügung. In keinem Fall konnte eine Verunreinigung mit dem optischen Antipoden registriert werden.

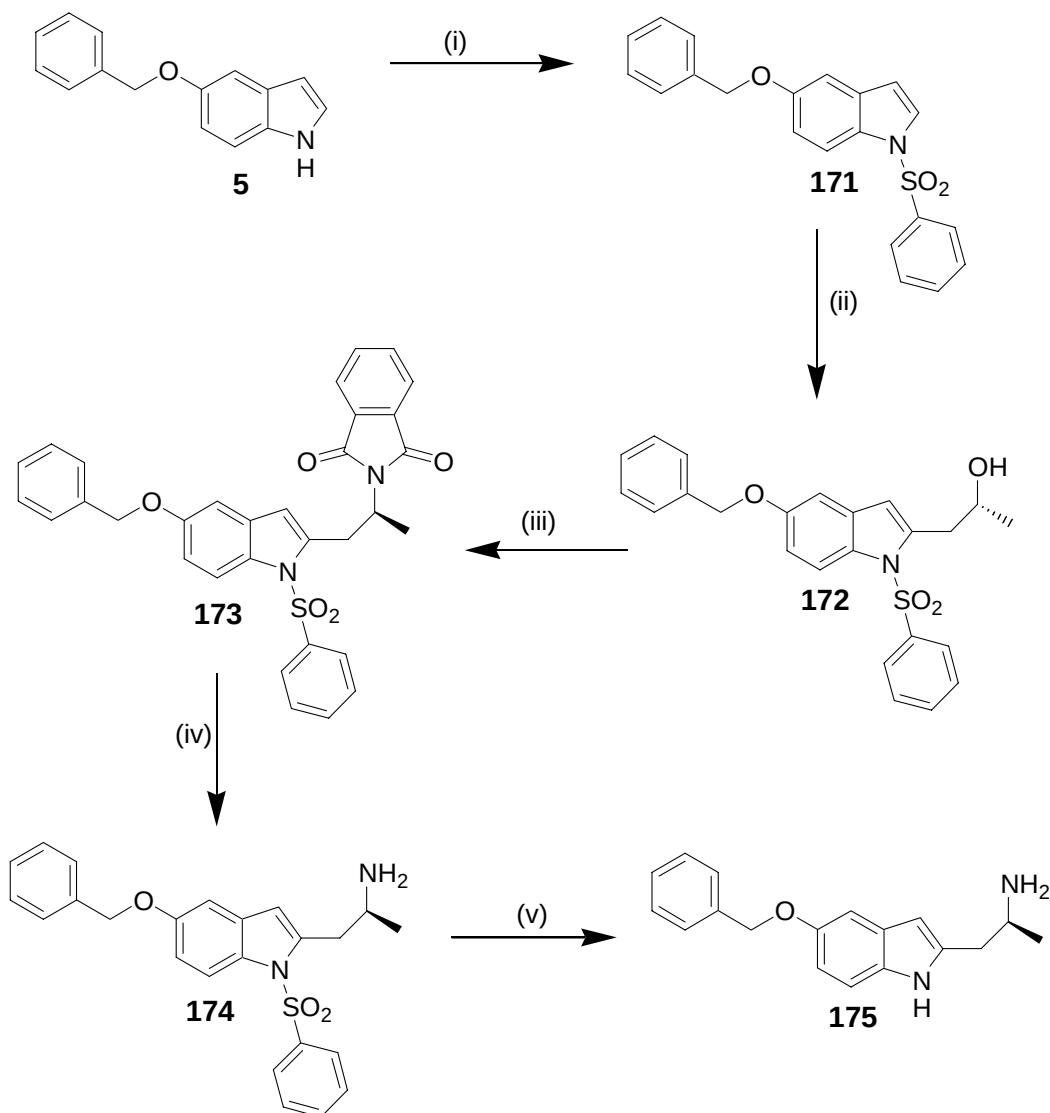
Die für die pharmakologische Testung zur Verfügung stehenden Derivate haben alle eine nahezu optimale Enantiomerenreinheit von ee > 99%.

2.8 2-Substituierte Indole

2.8.1 Synthesestrategie

Neben den Serotonin-Abkömmlingen mit der Seitenkette in Position 3 des Indols wurden auch Derivate mit einem Shift der Seitenkette in Position 2 synthetisiert.

Substitution in 2-Stellung des Indols ist bequem über eine Lithiierung zu erreichen. Mit der geeigneten Schutzgruppe für den Indol-Stickstoff (Phenylsulfonyl) ist nahezu quantitativ das 2-lithiierte Indol zugänglich^[C105,C106]. Die dirigierenden Einflüsse der Schutzgruppe, sowie die Auswirkungen der Reaktionstemperatur und des Lithierungsreagenzes wurden schon in Kapitel 2.7.2.1 diskutiert. In Abbildung 2-47 ist die Syntheseroute zu (*S*)-2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-2-yl)-1-methylethylamin (**175**) aufgezeigt.



(i) NaH, PhSO₂Cl (ii) n-BuLi, (*R*)-Propylenoxid, BF₃ (iii) PPh₃, DEAD, Phthalimid (iv) NH₂-NH₂
(v) NaOH

Abb. 2-47: Darstellung von (*S*)-2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-2-yl)-1-methylethylamin (**175**)

Nach Schützen des Indols mit Phenylsulfonylchlorid wird mit *n*-BuLi in 2-Position lithiiert und die Seitenkette mit Propylenoxid eingeführt. Durch Verwendung von enantiomerenreinem Propylenoxid können somit auch enantiomerenreine Derivate erhalten werden. Anschließende *Mitsunobu*-Reaktion führt unter Inversion des Stereozentrums zum Phthalimid-geschützten Amin (**173**). Sukzessive Abspaltung beider Schutzgruppen mit Hydrazin^[C107,C108] beziehungsweise NaOH^[C109] liefert dann die gewünschte Zielverbindung.

2.8.2 Reinheitskontrolle

Um eventuelle Razemisierung ausschließen zu können, wurde die Enantiomerenreinheit mittels HPLC an chiralen stationären Phasen bestimmt. In keinem Fall konnte eine Verunreinigung mit dem jeweils unerwünschten Minorenantiomer detektiert werden.

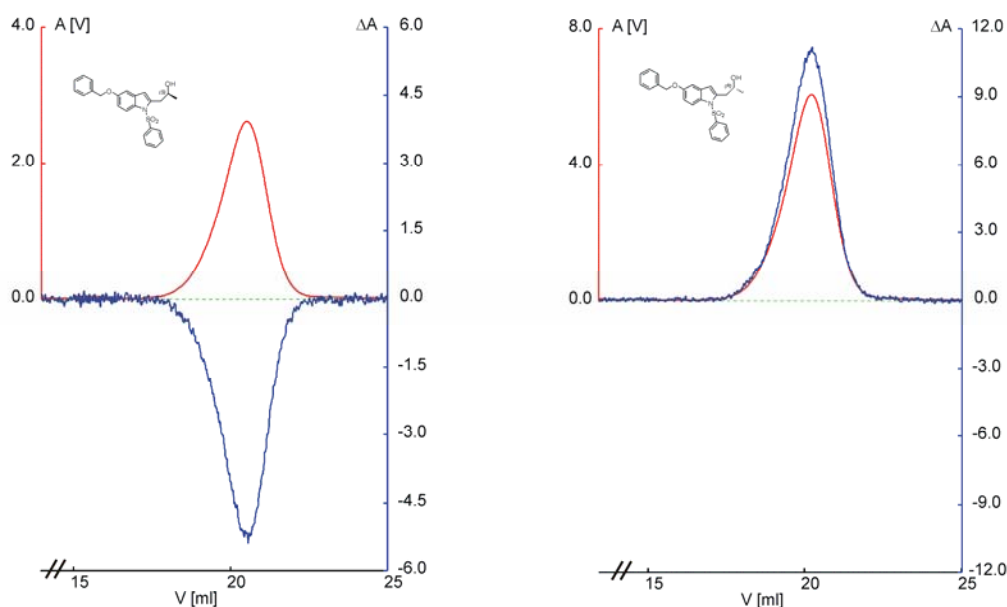


Abb. 2-48: Chromatogramme von (**R**)-**172** und (**S**)-**172**. Konzentration: 0,5 mg/ml; Sorbens: Chiralcel OD[®]; Eluens: n-Heptan:iPrOH (9:1); Temperatur: 22 °C; Fluss: 0,5 ml/min; Druck: 3 bar; rote Linie: UV (240 nm), blaue Linie: CD (240 nm)

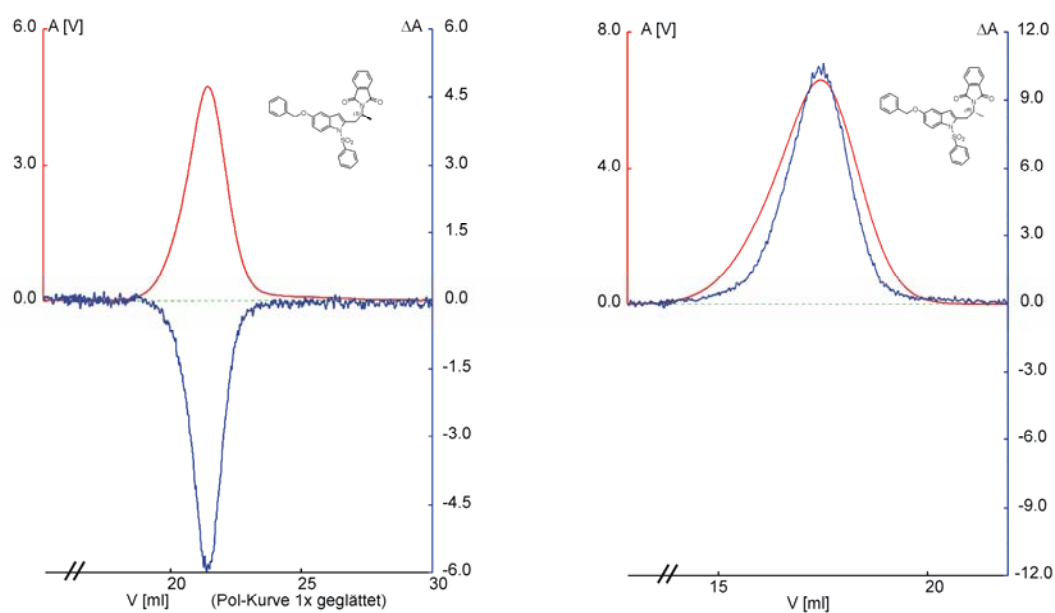


Abb. 2-49: Chromatogramme von **(R)-173** und **(S)-173**. Konzentration: 0,1 mg/ml bzw. 0,25 mg/ml
Sorbens: Chiralcel OD®; Eluens: n-Heptan:iPrOH (9:1); Temperatur: 22°C; Fluss: 0,5ml/min; Druck: 3 bar;
rote Linie: UV (240 nm), blaue Linie: CD (240 nm)

Leider waren die freien primären Amine auf der Säule unter verschiedensten Bedingungen nicht trennbar. Jedoch ist beim Entfernen der Schutzgruppen nicht mit einer Razemisierung zu rechnen. Man kann also von enantiomerenreinen Zielverbindungen ausgehen.

2.9 5-Benzyloxyindolpropanole

Neben den Serotonin-Abkömmlingen wie **15** und **132** wurden auch Hydroxypropyl-Derivate synthetisiert, d.h. ein formaler Austausch der Aminogruppe gegen eine Hydroxyl-Gruppe vorgenommen.

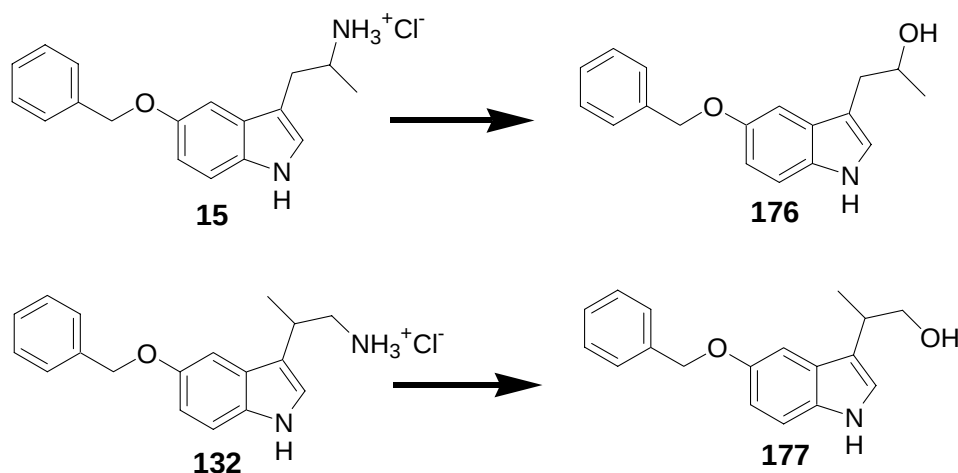
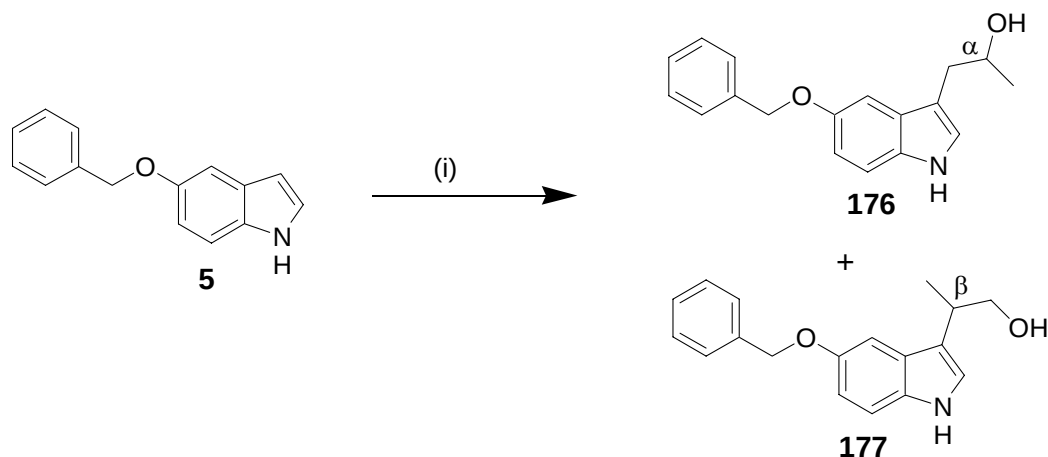


Abb. 2-50: Formaler Austausch der Amino- durch eine Hydroxylgruppe

Dazu konnte auf die bereits bei der Synthese der β -methyl-verzweigten Verbindungen (Kapitel 2.3.1) erlangten Erkenntnisse mit Indolylmagnesiumbromid aufgebaut werden. Der Umsatz von 5-Benzyloxy-1*H*-indol (**5**) mit Ethylmagnesiumbromid und Propylenoxid liefert dann die Hydroxypropyl-Derivate (**176** und **177**).



(i) 1. EtMgBr 2. Propylenoxid

Abb. 2-51: Darstellung der Hydroxypropylderivate **176** und **177**

Aufgrund der beiden möglichen Reaktionsstellen des Propylenoxids sind sowohl das α -Methyl- als auch das β -Methyl-Derivat als Produkte zu erwarten.

Untersuchungen zur Bevorzugung des einen oder anderen Produktes unter verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Temperatur	Lösungsmittel	Lewis-Säure	Verhältnis α -Me: β -Me
-78 °C	THF	BF ₃	100 : 0 ^{a)}
-78 °C	THF	---	--- ^{b)}
-40 °C	THF	---	92 : 8
-20 °C	THF	---	80 : 20
0 °C	THF	---	70 : 30
0 °C	Toluol	---	53 : 47

Tab. 2-14: Einfluss der Reaktionsbedingungen auf das Verhältnis von α -methyl- zu β -methyl-verzweigtem Produkt; Ergebnisse aufgrund von ¹H-NMR-spektroskopischen Daten ^{a)}nicht detektierbar ^{b)}Wurde nicht bestimmt, da die Ausbeute äußerst gering war.

Niedrige Temperaturen führen bevorzugt – wie auch zu erwarten – zur Reaktion am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoff. Steigende Temperaturen führen zu Mischungen beider Produkte, mit umso größerem Anteil des β -Methyl-Derivates, je höher die Reaktionstemperatur ist.

Eine Erklärung könnte in der benötigten Aktivierungsenergie für beide Konkurrenzreaktionen zu suchen sein. Die Substitution am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoff benötigt eine vergleichsweise geringe Aktivierungsenergie, kann somit auch bei sehr niedriger Temperatur stattfinden. Für die Substitution am sterisch gehinderten Kohlenstoff-Atom, d.h. dem methyl-substituierten, ist eine größere Aktivierungsenergie vonnöten, die erst bei höheren Temperaturen erreicht wird.

Die Trennung beider Isomere erfolgte mittels semipräparativer HPLC (Phenomex Luna C18; CH₃CN + H₂O + TFA = 35 + 65 + 0,06).

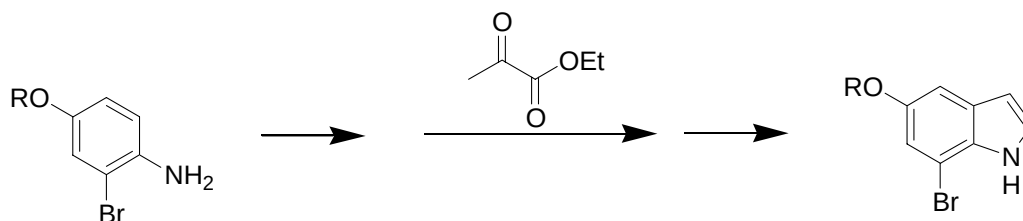
2.10 Machbarkeitsstudie für 7-Brom-5-hydroxy-1H-indol

2.10.1 Überblick

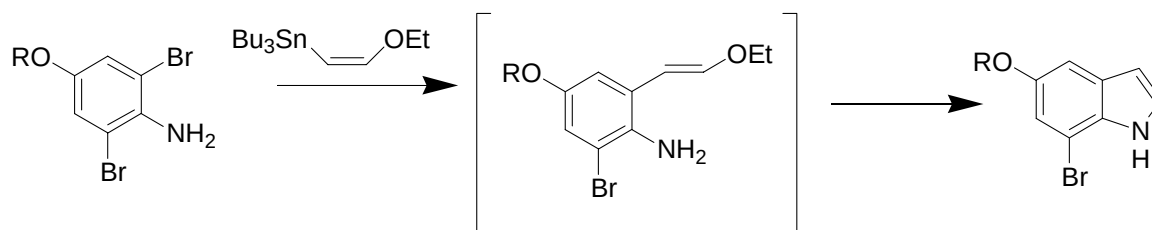
Die Synthese dieses speziellen Substitutionsmusters des Indols stellt sich als außergewöhnlich schwieriges Unterfangen dar.

Prinzipiell sollten dabei mehrere Syntheserouten die Möglichkeit der Darstellung von 7-Brom-5-hydroxy-1H-indol bieten. Darunter sind zu nennen:

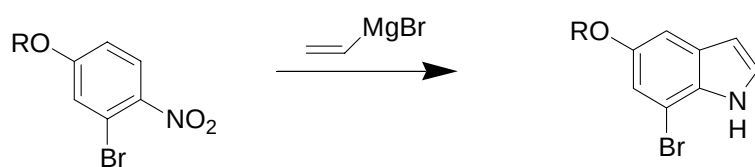
1. Fischer-Indol-Synthese^[C110]



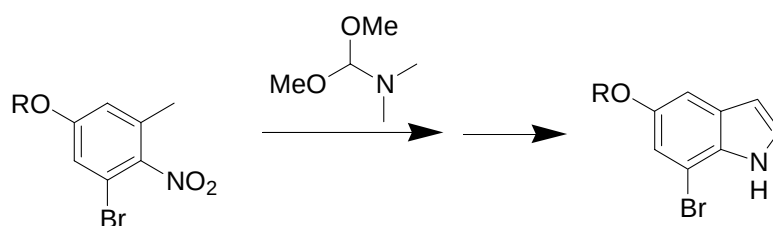
2. Intramolekulare Zyklisierung von *o*-Aminostyrenen^[C111]

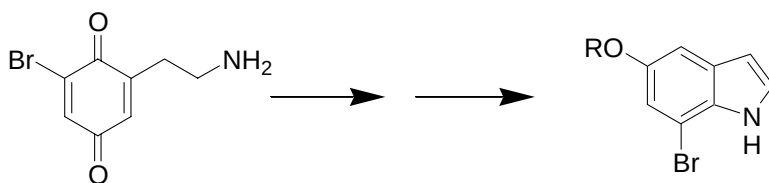


3. Bartoli – Synthese^[C112,C113]

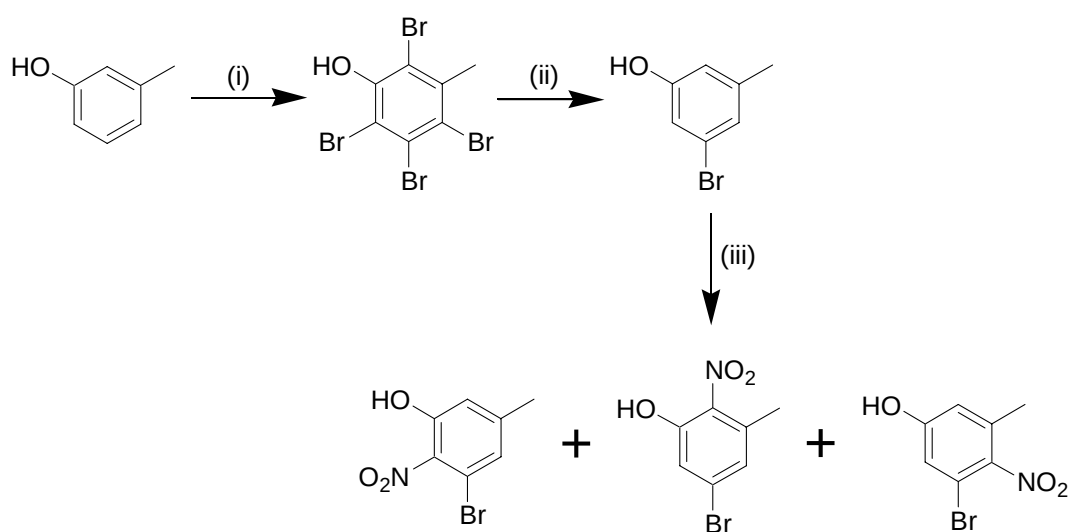


4. Leimgruber / Batcho^[C114]



5. Zyklisierung von Aminoethylbenzochinon^[C115]

Den **Verfahren 1** bis **4** ist jedoch ein ähnliches Substitutionsmuster des Phenolbausteins gemeinsam. Dieser müsste zunächst in größerer Menge bereitgestellt werden. In der Literatur^[C116] ist dazu folgende Syntheseroute beschrieben:



(i) Br₂ (ii) AlCl₃ (iii) HOAc, HNO₃

Abb. 2-52: Darstellung von 3-Brom-5-methyl-4-nitrophenol und Regioisomeren

Um dieses aufwendige und wenig effiziente Verfahren zur Eduktsynthese zu umgehen, wurde versucht nach **Verfahren 5** das Brom-substituierte Aminoethylbenzochinon zu zyklisieren.

2.10.2 Darstellung aus Aminoethylbenzochinon

Das Trimethylsilylethoxycarbonyl (TEOC) geschützte Aminoethylbenzochinon wird mit wasserfreier *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) behandelt und zyklisiert unter Abspaltung der Schutzgruppe zum Benzochinonimin. Dieses kann dann in refluxierendem Benzen mit Pd/C zum Indol umgelagert werden^[C115].

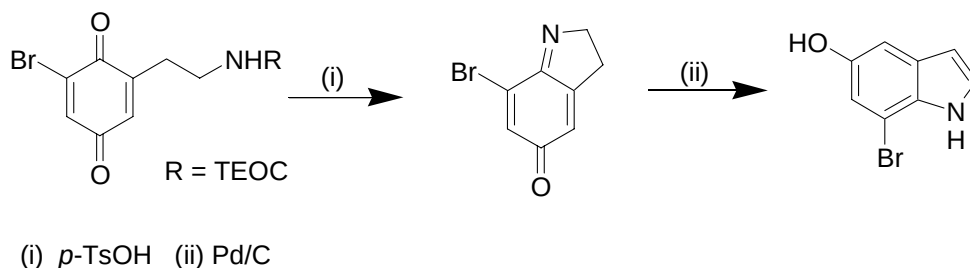
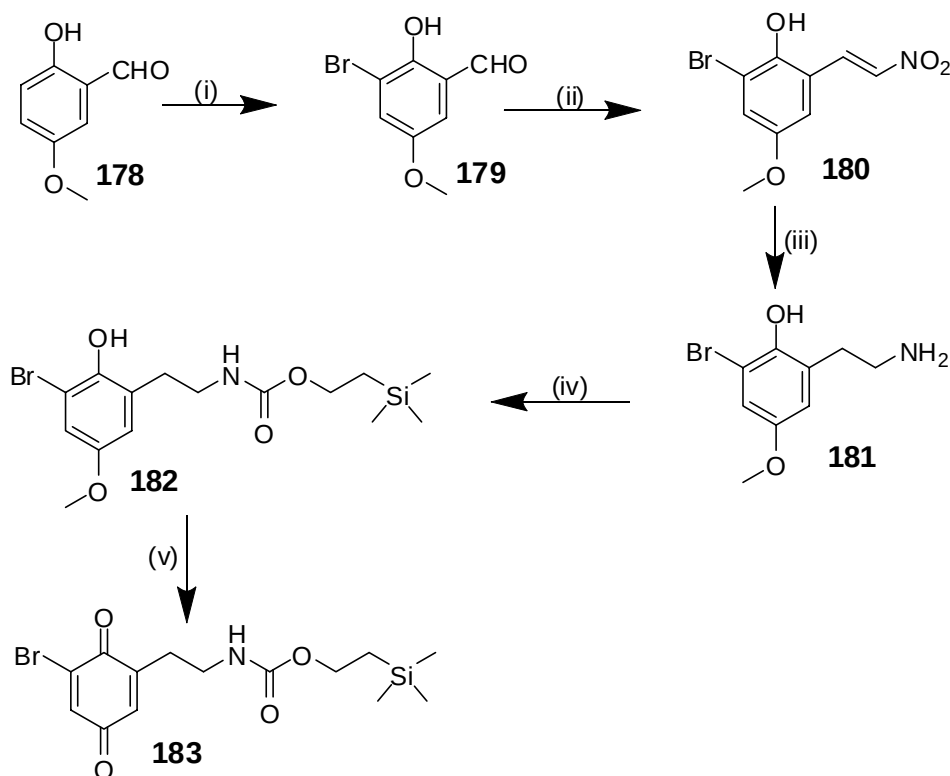


Abb. 2-53: Zyklisierung eines subst. Aminoethylbenzochinons nach Lit. [C115]

2.10.2.1 Synthese des Aminoethylbenzochinons

Das substituierte Benzochinon wird über mehrere Stufen aus 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**178**) dargestellt.



(i) Br₂ (ii) CH₃NO₂, NH₄OAc (iii) LiAlH₄, AlCl₃
 (iv) *N*-[2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]pyrrolidin-2,5-dion (v) PIFA

Abb. 2-54: Synthese des subst. Aminoethylbenzochinons

2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**178**) wird nach einer oft genutzten Standardmethode^[C117,C118,C119] in Essigsäure/Natriumacetat bromiert. Die folgende Bildung des Nitrostyrens **180** kann leicht durch *Henry*-Reaktion^[C11] erreicht werden. Reduktion zum Aminoethylderivat **181** erfordert eine sorgsame Abwägung der Reaktivität des einzusetzenden Reduktionsmittels.

LiAlH_4 dehalogeniert Aromaten in refluxierendem THF. Auch bei Raumtemperatur tritt Debromierung in beträchtlichem Umfang ein^[C120]. *Mori et al.*^[C121] jedoch berichten über die Reduktion von 2-Bromnitrostyren mit LiAlH_4 zu 2-Bromphenylethylamin in Diethylether bei 0 °C. Unter ähnlichen Bedingungen erhalten *Barfknecht et al.*^[C122] bei der Reduktion von Bromphenylnitropropenen aber sehr schlechte Ausbeuten, während sie bei höheren Temperaturen über beträchtliche Debromierung berichten.

Deshalb wurde mit einer Mischung aus LiAlH_4 und AlCl_3 ^[C123], im Molverhältnis 3 : 5, in THF gearbeitet. Man erhält unter Abscheidung von LiCl zunächst eine Lösung von Aluminiumwasserstoff AlH_3 . Dieser reagiert mit einer äquimolaren Menge an AlCl_3 zur löslichen Additionsverbindung Trichlordialan $\text{AlH}_3 \cdot \text{AlCl}_3$ ^[C124,C125,C126]. Das so erzeugte Reduktionsmittel ist in der Lage bei Raumtemperatur das Bromnitrostyren praktisch quantitativ und ohne Debromierung zu reduzieren.

Nach dem Schützen des primären Amins mit TEOC^[C127,C128] wird das so erhaltene *p*-Methoxyphenol **182** zum Benzochinon **183** oxidiert^[C115]. Dies gelingt unter milden Bedingungen mit Phenyliodosylbis(trifluoracetat)^[C129,C130] in Acetonitril/Wasser mit guten Ausbeuten.

2.10.2.2 Versuch der Zyklisierung

Nach *Kita et al.*^[C115] lässt sich die Schutzgruppe unter sauren Bedingungen mit *para*-Toluolsulfonsäure in Acetonitril abspalten und gleichzeitig die Zyklisierung zum Benzochinonimin erreichen.

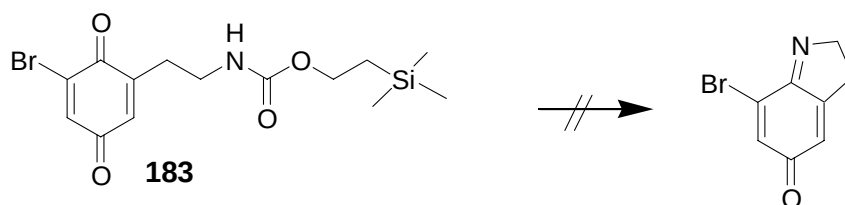


Abb. 2-55: Versuch der Zyklisierung

Dies konnte leider nicht nachvollzogen werden. Auch mehrere andere Versuchsbedingungen, wie z.B. TBAF, TiCl_4 oder Molekularsieb, brachten nicht den erhofften Erfolg.

3 *In-vitro* pharmakologische Testsysteme

3.1 Allgemeine Angaben

3.1.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Wenn nicht anders angegeben, werden alle Daten als arithmetischer Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Um individuelle Unterschiede der Tiere so weit wie möglich ausschließen zu können, werden alle Experimente möglichst an mindestens drei verschiedenen Tieren durchgeführt.

Die Aufnahme sogenannter Konzentrations-Wirkungskurven (KWK) erfolgte in kumulativer Technik, die Registrierung der Kraft jeweils mit isometrischen Kraftaufnehmern.

Folgende Nährlösungen kamen dabei zum Einsatz:

	<i>Tyrode</i> -Nährlösung	<i>Altura</i> -Nährlösung	<i>Altura</i> -Nährlösung (Ca-reduziert)
NaCl	136,89	118,07	118,07
KCl	2,68	4,70	4,70
NaHCO ₃	11,90	25,00	25,00
NaH ₂ PO ₄ • 2 H ₂ O	0,42	0	0
KH ₂ PO ₄	0	1,20	1,20
CaCl ₂ • 2 H ₂ O	1,80	2,50	1,60
MgSO ₄ • 7 H ₂ O	0	1,20	1,20
MgCl ₂ • 6 H ₂ O	1,03	0	0
D-Glucose • H ₂ O	5,05	10,00	10,00

Tab. 3-1: Verwendete Lösungen für Untersuchungen an isolierten Organen (Konzentrationen in mM)

3.1.2 Begriffsdefinitionen

In Anlehnung an die Empfehlungen des Komitees für Rezeptornomenklatur und Wirkstoffklassifizierung der IUPHAR werden folgende Parameter, Begriffe und Symbole zur Charakterisierung von Substanzen benutzt^[P1,P2].

Allgemeine Definitionen:

c(X)	Konzentration der Substanz X
log x	Dekadischer Logarithmus von x
Agonist	Ein Ligand, der an einen Rezeptor bindet, den Rezeptorzustand verändert und dadurch eine biologische Antwort hervorruft.

Voller Agonist:

Wenn die durch einen Agonisten ausgelöste Rezeptorstimulation die maximal mögliche biologische Antwort hervorruft, bezeichnet man den Agonisten in diesem System als vollen Agonisten.

Partieller Agonist:

Ein Agonist, der in einem System unter bestimmten Bedingungen einen geringeren Maximaleffekt als ein voller Agonist am selben Rezeptor auslöst.

Inverser Agonist:

Ein Ligand, der durch Rezeptorbindung den Anteil an Rezeptoren in einer aktiven Konformation reduziert.

Antagonist	Eine Substanz, die den Effekt einer anderen Substanz, üblicherweise eines Agonisten, verringert.
------------	--

Kompetitiver Antagonismus:

Die Bindung von Agonist und kompetitivem Antagonisten schließen sich gegenseitig aus (z.B. weil beide um die gleiche Bindungsstelle am Rezeptor konkurrieren oder sich ihre Bindungsstellen überlappen).

Insurmountable antagonism:

Ein Ausdruck für die Tatsache, dass der maximale Effekt des Agonisten unter dem Einfluss des Antagonisten reduziert ist (z.B. irreversibler kompetitiver Antagonismus, nichtkompetitiver Antagonismus).

Potenz	Ein Ausdruck für die Aktivität einer Substanz, bezüglich der benötigten Konzentration, um einen definierten Effekt auszulösen. (z.B. pEC ₅₀ , pA ₂)
--------	--

Wirksamkeit ("Efficacy")	Das Ausmaß, zu dem verschiedene Agonisten, bei gleicher Rezeptorbesetzung, unterschiedlich ausgeprägte Effekte erzielen. Nach Stephenson ist e_a das Verhältnis aus dem Anteil besetzter Rezeptoren und dem ausgelösten Signal.
-----------------------------	--

Eine alternative Definitionen ist z.B. nach Furchgott die *intrinsic efficacy*. Als ein indirektes Maß findet der maximale beobachtete Effekt ($E_{\max}$) und die intrinsische Aktivität (α) in Relation zum maximal beobachteten Effekt eines vollen Referenzagonisten Anwendung.

Definition der pharmakologischen Parameter:

pEC_{50}	Negativ dekadischer Logarithmus der Stoffmengenkonzentration eines Agonisten, die den halbmaximalen Effekt (Kraftzunahme) hervorruft.
$E_{\max}$	Maximal beobachteter Effekt
α	Maximaler beobachteter Effekt eines Agonisten, ausgedrückt in Relation zum maximal beobachteten Effekt eines Referenzagonisten.
CR	Das Verhältnis der Konzentration des Agonisten in Anwesenheit und Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung desselben Effektes.
pK_p	Negativ dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten eines Komplexes aus partiellem Agonisten und dem Rezeptor. Die Bestimmung erfolgte mittels „Antagonistenexperiment“ durch einen Vergleich äquieffektiver Konzentrationen des vollen Agonisten in Ab- bzw. Anwesenheit (*) des partiellen Agonisten. Aus der Steigung der gewichteten Ausgleichsgeraden im $[A]/[A^*]$ Diagramm lässt sich K_p berechnen:

$$K_p = \frac{c(P) \times m}{1 - m} \times \left(1 - \frac{\varepsilon_P}{\varepsilon_A} \right)$$

pA_2	Negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Antagonisten, die es erforderlich macht, die Agonistenkonzentration zu verdoppeln, um den gleichen agonistischen Effekt, wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen.
--------	---

Die Bestimmung des pA_2 -Wertes erfolgt nach der Methode von Schild: Liegen für einen Antagonisten experimentelle Daten über einen größeren Konzentrationsbereich vor, so kann der pA_2 -Wert aus dem Schnittpunkt der Ausgleichsgeraden im $\log (CR - 1)$ gegen $-\log c(\text{Antagonist})$ Diagramm ermittelt werden. Dazu muss noch der Zusammenhang auf Linearität geprüft werden. Ist die Steigung nur zufällig von 1 verschieden, so wird sie auf 1 festgesetzt. Der Antagonismus wird als kompetitiv eingestuft.

3.1.3 Datenanalyse und Datenpräsentation

3.1.3.1 Auswertung von Konzentrations-Wirkungs-Daten

Die experimentell gewonnenen Konzentrations-Wirkungs-Daten werden mit Hilfe der Software SigmaPlot 8.0[®] ausgewertet. Die Anpassung erfolgte an eine auf der klassischen Rezeptortheorie beruhenden Funktion zwecks Ermittlung der Parameter $E_{\max}$, pEC_{50} und der Steigung (Hillslope).

$$\text{Effekt} = \frac{E_{\max}}{1 + 10^{(\log EC_{50} - x) \times \text{Hillslope}}}, \text{ wobei } x = \log c(\text{Agonist})$$

3.1.3.2 Lineare Regression, Berechnung der Ausgleichsgeraden

Zur Auswertung des Schild-Plots ist zunächst auf Linearität zu prüfen. Dies geschieht durch einfaktorielle Varianzanalyse. Der Ordinatenabschnitt und die Steigung der Ausgleichsgeraden wird mittels gewichteter linearer Regression ermittelt (SigmaPlot 8.0[®]).

3.1.4 Statistik

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte mit Hilfe des t-Tests nach *Student* mit einem Signifikanzniveau von $P = 0,05$. Vorher ist jedoch auf Normalverteilung der Werte zu prüfen. Dies erfolgte mittels des Tests nach *David*. Hierbei wird der Quotient aus Spannweite und Standardabweichung gebildet und mit tabellierten Werten verglichen^[P3].

3.1.4.1 Vergleich zweier Mittelwerte^[P4]

Zum Vergleich zweier Mittelwerte von normalverteilten Messwerten wird zunächst auf Varianzhomogenität (F-Test nach *Fisher*) geprüft.

Bei Gleichheit der Varianzen erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte mittels des Zwei-Stichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben. Dabei wird die Nullhypothese (beide Werte sind gleich) abgelehnt, wenn der berechnete t-Wert die Signifikanzschranke aus der *Student*-Verteilung überschreitet.

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2} \times \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

Lag keine Gleichheit vor, so wurde der *Weir*-Test zur Näherungslösung des Behrens-Fisher-Problems angewendet. Dabei wird die Nullhypothese abgelehnt ($P = 0,05$), wenn $t \geq 2$.

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{\sum xx_1 + \sum xx_2}{n_1 + n_2 - 4} \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}, \text{ wobei } \sum xx = \sum (x - \bar{x})^2 = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

3.1.4.2 Vergleich mit einem Sollwert

Der Vergleich einer Stichprobe mit einem Sollwert erfolgte mit dem Ein-Stichproben-t-Test nach *Sachs*^[P5].

$$t = \frac{|\bar{x} - \mu_0|}{s} \times \sqrt{n}$$

3.2 5-HT_{2B}-Rezeptor-Testmodell am Rattenfundus

3.2.1 Historischer Überblick

Vane^[P6] induzierte im Jahr 1957 zum ersten Mal serotoninerge Kontraktionen an isolierten Fundusstreifen der Ratte. Nachdem 1992 von *Foguet et al.*^[P7] mRNA des 5-HT_{2B}-Rezeptors im Fundus der Ratte gefunden wurde, charakterisierten dann *Baxter et al.*^[P8] die Kontraktion von longitudinalen Muskelstreifen des Rattenfundus als 5-HT_{2B}-Rezeptor-Antwort.

	pEC ₅₀	Jahr der Veröffentlichung	Literatur
<i>Baxter et al.</i>	8,6	1994	[P8]
<i>Fludzinski et al.</i>	8,2	1986	[P9]
<i>Clineschmidt et al.</i>	8,1	1985	[P10]
<i>Buchheit et al.</i>	8,0	1986	[P11]
<i>Buharalioglu et al.</i>	7,9	2002	[P12]
<i>Villazon et al.</i>	7,9	2003	[P13]
<i>Loza et al.</i>	7,7	1993	[P14]
<i>Honrubia et al.</i>	7,3 - 7,7	2002	[P15]
<i>Riazi-Farзад et al.</i>	6,4 - 7,6	1996	[P16]

Tab. 3-2: pEC₅₀-Werte von 5-HT im Rattenfundus

Viele unterschiedliche Arbeitsgruppen haben bislang Untersuchungen an diesem Gewebe durchgeführt und Ergebnisse veröffentlicht. Die dabei ermittelten pEC₅₀-Werte für Serotonin variierten von 8,6 bis 6,4. Diese sehr große Streuung der Werte könnte mit verschiedenen Serotoninrezeptorsubtypen, die im Rattenfundus kontraktile Antworten hervorrufen, erklärt werden. Je nach Präparationsmethode der Arbeitsgruppe kamen dann mehr oder weniger unterschiedliche Rezeptorpopulationen zur Anwendung. Kapitel 3.2.5 dieser Arbeit widmet sich ausführlich einem weiteren Serotoninrezeptorsubtyp, der im Fundus kontraktile Effekte hervorrufen kann.

3.2.2 Organpräparation

Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts werden mit CO₂ getötet und dekapitiert. Nach dem Entbluten wird die Bauchdecke geöffnet und abgehoben. Der freigelegte Magen wird entfernt, von umliegenden Geweberesten befreit und in Tyrode-Nährlösung überführt. Diese wird ständig mit Carbogen, einer Mischung aus O₂ / CO₂ (95% / 5%), begast.

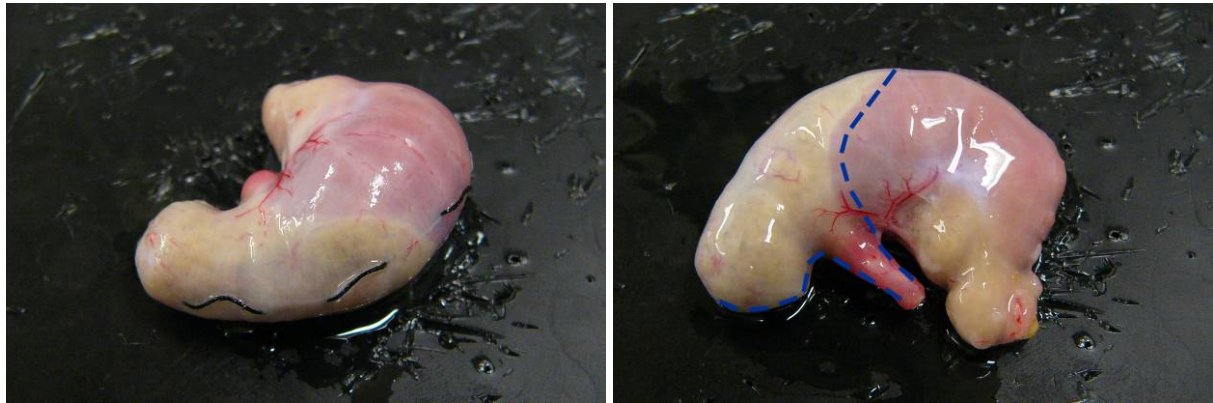


Abb. 3-1: Markierung der großen Kurvatur mit einem Bindfaden. Die Schnittrichtung zum Abtrennen und Öffnen des Fundus ist mit der gestrichelten Linie eingezeichnet.

Die große Kurvatur wird mittels mehrerer Stiche mit einem Bindfaden markiert (Abb. 3-1 links). Anschließend kann der Fundus mit einer kleinen Schere vom Corpus abgetrennt und entlang der kleinen Kurvatur geöffnet werden (Abb. 3-1 rechts: gestrichelte Linie). Der dabei austretende Mageninhalt wird entfernt, anhaftende Reste mit Nährlösung abgespült.

Zur weiteren Präparation ist es zunächst nötig, den Fundus aufzuspannen. Dazu wird der Corpussaum zunächst in einer Schale mit Nährlösung mit Stecknadeln an Wachs fixiert

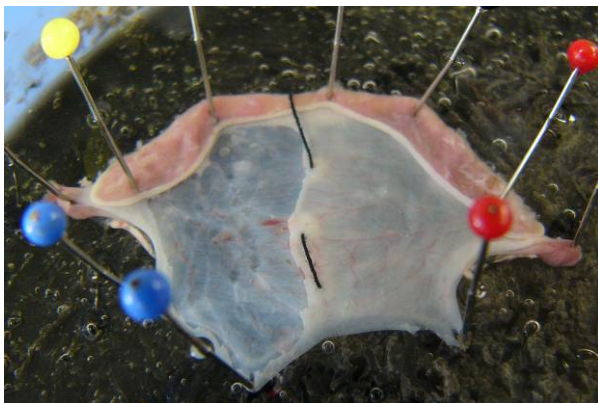


Abb. 3-2: Der geöffnete Fundus ist mit Stecknadeln in einer Schale mit Wachs fixiert. Auf der linken Seite ist die Mucosa bereits entfernt.

(Abb. 3-2). Das Gewebe kann dann stabil aufgespannt werden. Zur Befestigung dienen wiederum Stecknadeln. Es ist darauf zu achten, dass die Innenseite des Fundus, auf der sich die Mukosa befindet, nach oben zeigt. Die zu Beginn mit Bindfaden markierte große Kurvatur sollte sich zentral befinden und eine gerade Linie bilden.

Vorsichtig wird nun mit einer Pinzette die Mukosa gegriffen, leicht angehoben und mit einer Augenschere abgetrennt. Am besten gelingt dies in möglichst parallelen Bahnen

zur großen Kurvatur. Die unter der Mukosa befindliche Muskelschicht darf unter keinen Umständen angeschnitten werden. Die dabei entstehenden Löcher machen die betroffenen Segmente für eine weitere Nutzung unbrauchbar. Des weiteren sollten aber möglichst auch

keine Mukosareste zurückbleiben. Diese würden im Experiment zu spontanen rhythmischen Kontraktionen führen und das entsprechende Organstück ebenfalls unbrauchbar machen.

Die mukosafreie Muskelschicht wird nun mit zusätzlichen Stecknadeln ringsherum in sehr

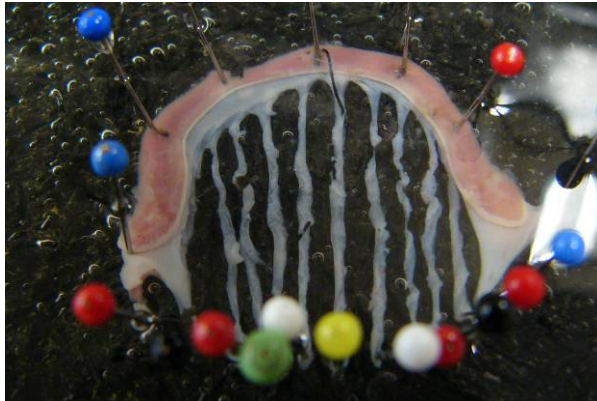


Abb. 3-3: Der von Mucosa befreite Fundus wurde in Streifen geschnitten.

engen Abständen noch stärker fixiert. Am Rand beginnend, können mit einer Schere dann möglichst dünne (2 – 3 mm breite) Streifen parallel zur großen Kurvatur geschnitten werden (Abb. 3-3).

Obwohl die noch nicht geschnittene Muskelschicht sofort beginnt sich zusammenzurollen, ist zwingend auf eine möglichst parallele Schnittrichtung zu achten; für das Gelingen des späteren Versuchs ein

entscheidender Faktor. Je nach Größe des Fundus können bis zu zwölf Streifen erhalten werden. Es empfiehlt sich, die beiden äußeren Streifen sofort zu verwerfen (unsicheres Ansprechverhalten gegenüber 5-HT), die vier zentralen können jeweils noch einmal quer geteilt werden. Man kann so eine größere Anzahl an Organstücken erhalten. Die maximale Kraftentwicklung dieser dann kürzeren Stücke bleibt jedoch etwas hinter den anderen zurück. Alle Stücke werden an Bindfäden angeknüpft, wobei zu beachten ist, dass die durch Stecknadeln verletzten Abschnitte am (unteren) Rand zuvor abgetrennt werden. Die so vorbereiteten Organe können in die temperierten und mit Nährlösung gefüllten und mit Carbogen begasten Organbäder eingebracht werden.



Abb. 3-4: Jedes Stück wird mit Bindfaden fixiert und dann in die Organbäder eingehängt.

3.2.3 Versuchsdurchführung

Gemessen wird die isometrische Änderung der Kontraktionskraft nach einer initialen Äquilibrationsphase von 45 Minuten und Vorstimulationen mit KCl und 5-HT.

Dazu werden zunächst Organbäder mit 20 ml Tyrode-Lösung gefüllt, auf 37,0 °C temperiert und mit Carbogen begast. In die so vorbereiteten Bäder können dann die Fundusstreifen eingehängt und mit einer Vorspannung von 20 mN belegt werden.

Das gesamte Experiment wird in Gegenwart von Indomethacin (3 µM) durchgeführt, um mögliche Beeinflussung durch Cyclooxygenasen auszuschließen. Zur irreversiblen Hemmung der im Gewebe enthaltenen Monoaminoxidasen (MAO) werden die Organe zu Beginn für 15 Minuten mit Pargylin (100 µM) inkubiert. *Baxter et al.*^[P8] hatten über die Neigung von lipophilen Indolaminen zur passiven Aufnahme und Deaminierung durch Monoaminoxidase berichtet.

Die Vorspannung der Organe wurde jeweils nach:

- einer initialen Stabilisierungsphase von 10 Minuten
- einem Mediumwechsel nach weiteren 5 Minuten und
- zwei weiteren Stabilisierungsphasen von jeweils 5 Minuten

auf 10 mN eingestellt.

Nach einer 5 minütigen Ruhepause wurden die Organe mit KCl (50 mM) vorstimuliert. Nach dem Austausch der Badflüssigkeit, Inkubation mit Ketanserin (30 nM) für 20 Minuten folgte eine zweite Vorstimulation der Organe, diesmal mit 5-HT (1 µM).

Anschließend können zwei kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven aufgenommen werden, die erste für 5-HT (Kontrolle), die zweite für die zu untersuchende Substanz. Vor jeder Kurve sind die Organbäder ausgiebig mit Nährlösung zu spülen. Des weiteren ist eine 30 minütige Inkubation mit Ketanserin (30 nM) vorzunehmen.



Abb. 3-5: Schreiberaufzeichnung eines typischen Versuchsverlaufs

3.2.4 Kontrollexperimente

3.2.4.1 Zeitabhängige Sensitivität der Organe

Im Laufe des Versuchs ist eine Änderung in der Sensitivität der Organe denkbar. Eine mögliche Sensibilisierung (Linksverschiebung der KWK) oder Desensibilisierung (Rechtsverschiebung der KWK) muss registriert und gegebenenfalls bei der Bestimmung der pEC_{50} -Werte der Prüfsubstanzen berücksichtigt werden. Dazu werden am selben Organ nacheinander zwei Konzentrations-Wirkungs-Kurven aufgenommen und mögliche Unterschiede ermittelt.

Die beiden aufeinanderfolgenden KWK waren praktisch deckungsgleich; die pEC_{50} - und E_{max} -Werte identisch.

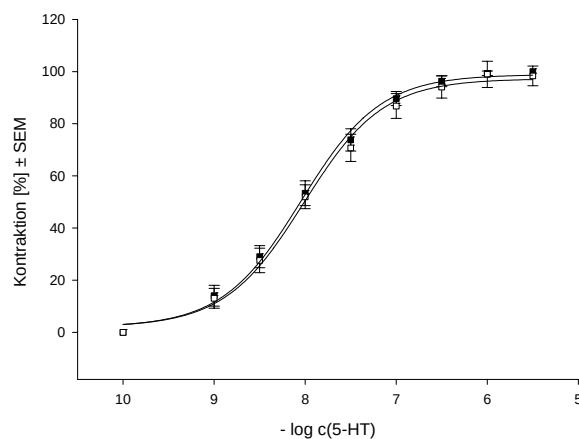


Abb. 3-6: Kontraktion von longitudinalen Rattenfundusstreifen durch 5-HT.

Die erste (■, $pEC_{50} = 8,04 \pm 0,04$; $E_{max} = 100 \%$, $N = 21$) und die zweite KWK (□, $pEC_{50} = 8,02 \pm 0,05$; $E_{max} = 99 \pm 2 \%$, $N = 21$) sind praktisch deckungsgleich.

Im untersuchten und für die Messung relevanten Zeitfenster (120 min) tritt keine Änderung der Sensitivität der Organe ein.

3.2.4.2 Lokalisierung des geeigneten Gewebes

Da *Riazi-Farzad et al.*^[P16] über unterschiedliche pEC_{50} – Werte in verschiedenen Segmenten des Fundus berichteten, sollte dies zunächst verifiziert werden. Danach war zu entscheiden, ob das gesamte Organ oder nur ein Teil davon für die Nutzung in einem zuverlässigen Testsystem geeignet ist. Der Fundus wurde dazu in acht unterschiedliche Segmente aufgeteilt. Für jedes einzelne Segment wurden Konzentration-Wirkungskurven aufgezeichnet, die pEC_{50} -Werte berechnet und miteinander verglichen.

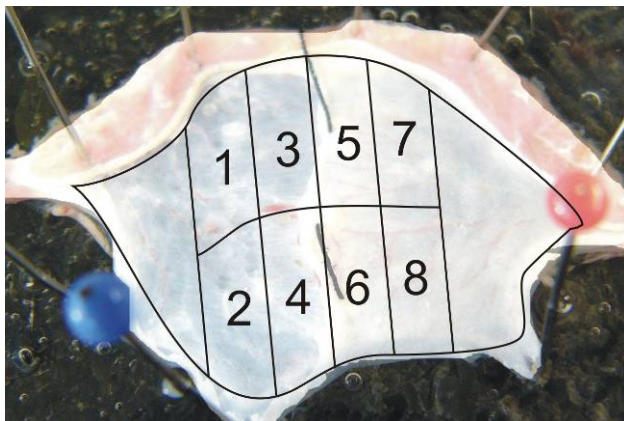


Abb. 3-7: Einteilung des Fundus in Segmente

Segment	pEC_{50}	N
1	$8,02 \pm 0,05$	29
2	$8,04 \pm 0,04$	28
3	$8,08 \pm 0,03$	32
4	$8,09 \pm 0,03$	31
5	$8,07 \pm 0,04$	31
6	$8,07 \pm 0,03$	30
7	$8,08 \pm 0,04$	28
8	$8,02 \pm 0,04$	27

Tab. 3-3: pEC_{50} - Werte der einzelnen Segmente

Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Alle verwendeten Teile des Fundus können als gleichwertig angesehen werden und im Testmodell zum Einsatz kommen.

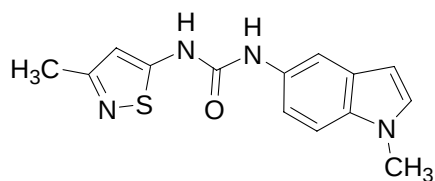
3.2.4.3 Untersuchungen mit Standardantagonisten

Zur Kontrolle, ob die gemessene kontraktile Antwort durch 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermittelt ist, wurden Experimente in Anwesenheit von Standardantagonisten durchgeführt. Dazu wurde die 5-HT vermittelte Kontraktion durch SB 204741, Yohimbin beziehungsweise LY 23728 antagonisiert.

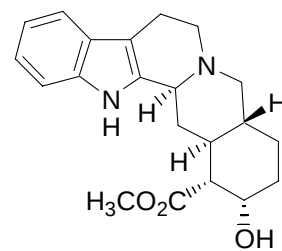
Die ermittelten pA₂-Werte korrelieren gut mit Referenzdaten aus der Literatur.

	pA ₂ ± SEM	Steigung	N	Vergleichswerte aus der Lit.
SB 204741	7,68 ± 0,03	0,99 ± 0,04	30	7,8 ^[P17] , 7,95 ± 0,11 ^[P18]
Yohimbin	7,77 ± 0,07	0,91 ± 0,05	32	7,9 ^[P8] , 6,92 ± 0,12 ^[P19] , 8,17 ± 0,51 ^[P10]
LY 23728	8,41 ± 0,06	1,04 ± 0,08	30	9,17 ± 0,11 ^[P19]

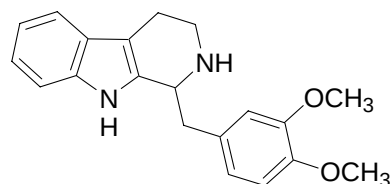
Tab. 3-4: Referenzdaten für 5-HT_{2B}-Standardantagonisten



SB 204741



Yohimbin



LY 23728

3.2.4.3.1 SB 204741

5-HT_{2B}-selektives SB 204741 antagonisierte die durch Serotonin induzierte Kontraktion der Rattenfundusstreifen. Mit Hilfe der *Schild*-Regressionsanalyse wurde ein pA₂-Wert von $7,68 \pm 0,03$ ermittelt. Er zeigte hohe Übereinstimmung mit den in der Literatur publizierten Ergebnissen von $7,8^{[P17]}$ respektive $7,95 \pm 0,11^{[P18]}$.

Der *Schild*-Plot zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen $\log (CR-1)$ und dem negativen dekadischen Logarithmus der Antagonistenkonzentration auf. Die Steigung der Ausgleichsgeraden war mit $0,99 \pm 0,04$ nicht signifikant von 1 verschieden ($P < 0,05$). Diese Ergebnisse lassen auf eine kompetitive Antagonisierung der Serotonin-vermittelten Kontraktion durch SB204741 schließen. Des weiteren deuten sie auf eine einheitliche, an der Kontraktion beteiligte 5-HT_{2B}-Rezeptorpopulation hin.

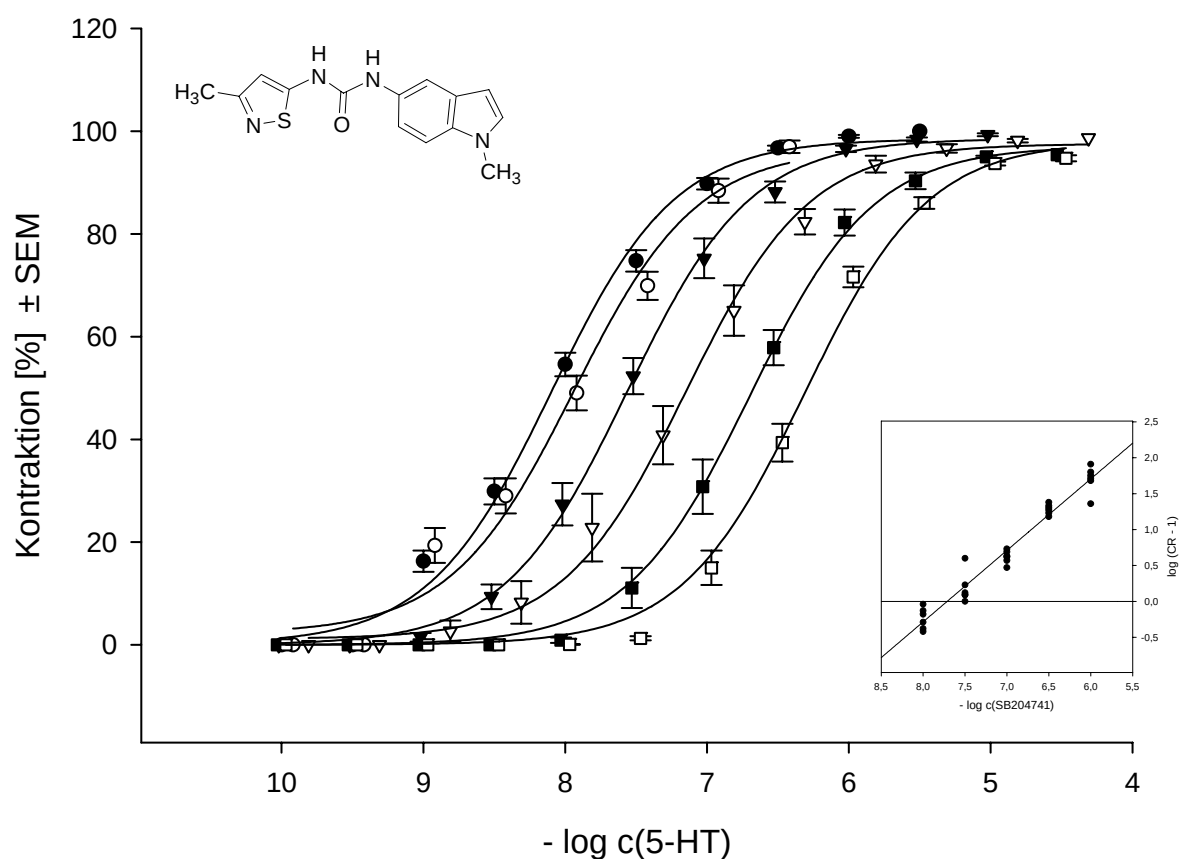


Abb. 3-8: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Abwesenheit (●, $N = 30$, $E_{\max} = 100 \pm 1\%$) und in Anwesenheit von SB 204741 [nmol/l]: 10 (○, $N = 6$, $E_{\max} = 97 \pm 1\%$), 31 (▼, $N = 6$, $E_{\max} = 99 \pm 1\%$), 100 (▽, $N = 6$, $E_{\max} = 99 \pm 1\%$), 310 (■, $N = 6$, $E_{\max} = 95 \pm 1\%$), 1000 (□, $N = 6$, $E_{\max} = 95 \pm 1\%$). Eingebettete Abbildung: *Schild*-Regressionsanalyse lieferte einen pA₂-Wert von $7,68 \pm 0,03$. Die Steigung beträgt $0,99 \pm 0,04$ und ist damit nicht signifikant von 1 verschieden ($P < 0,05$).

3.2.4.3.2 Yohimbin

Obwohl Yohimbin zu den nicht selektiven Vertretern der 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten zu zählen ist, wird es häufig zur Charakterisierung 5-HT_{2B}-Rezeptor-vermittelter Kontraktionen im Rattenfundus herangezogen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über pK_i – Werte von Yohimbin an ausgewählten Serotoninrezeptorsubtypen, jeweils bestimmt in Radioligandbindungsstudien an Rezeptoren der Ratte.

5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1F}
5,8 ^(a)	6,8 ^(b)	7,5 ^(b)	6,3 ^(c)
5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	
5,6 ^(d) , <5,0 ^(e)	7,3 ^(f)	<5,0 ^(g)	
5-HT _{5A}	5-HT _{5B}		
6,0 ^(h) , <6,0 ⁽ⁱ⁾	<6,0 ^(j)		

Tab. 3-5: pK_i-Werte von Yohimbin an ausgewählten 5-HT-Rezeptorsubtypen der Ratte. Die folgenden Fußnoten verweisen auf den jeweiligen Radioliganden und die Literaturstelle. ^{a)} ³H-PAT, [P20] ^{b)} ³H-5HT, [P21] ^{c)} ¹²⁵I-LSD, [P21] ^{d)} ³H-Ketanserin, [P22] ^{e)} ³H-Ketanserin, [P23, P24] ^{f)} ³H-5HT, [P23, P25] ^{g)} ³H-Mesulergin, [P22, P23, P24] ^{h)} ¹²⁵I-LSD, [P26] ⁱ⁾ ¹²⁵I-LSD, [P21] ^{j)} ¹²⁵I-LSD, [P27]

Die Bindungskonstanten an 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}-, und 5-HT_{1F}-Rezeptoren liegen in derselben Größenordnung wie die am 5-HT_{2B}-Rezeptor. Darüber hinaus ist Yohimbin auch ein sehr potenter Antagonist an adrenergen α_2 -Rezeptoren. Obwohl Ergebnisse von Bindungsstudien in artifiziiellen Systemen nicht direkt mit Daten aus funktionellen Testmodellen verglichen werden können, ist bei der Verwendung von Yohimbin zur Charakterisierung serotoninerger Rezeptorantworten dessen Selektivitätsprofil zu beachten. Da jedoch aufgrund der bisherigen Literaturergebnisse eine Beteiligung der dahingehend kritischen Rezeptorsubtypen im Rattenfundus ausgeschlossen werden kann, erscheint Yohimbin als 5-HT_{2B}-Referenzantagonist durchaus einsetzbar. Es wird über pA₂-Werte von 7,9^[P8], 6,92 ± 0,12^[P19] beziehungsweise 8,17 ± 0,51^[P10] berichtet. Der in dieser Arbeit ermittelte Wert integriert sich mit 7,77 ± 0,07 gut in das Bild der Literaturwerte. Die Steigung der Regressionsgeraden im *Schild*-Plot war mit 0,91 ± 0,05 nicht signifikant von 1 verschieden (P < 0,05).

Es ist aber darauf hinzuweisen, dass die gemessenen Daten für die höchste untersuchte Konzentrationen an Yohimbin (3,1 µM) nicht in Einklang mit den Daten für niedrigere Konzentrationen zu bringen sind. Die gefundene Rechtsverschiebung der 5-HT Kurve blieb deutlich unter den zu erwartenden Werten zurück. Dies zeigt sich auch in einer Abweichung dieser Werte von der Regressionsgeraden im *Schild*-Plot (In Abb. 3-9 eingebettete Abbildung: ○). Sie liegen allesamt unterhalb der Geraden. Zurückzuführen ist dieser

Umstand in erster Linie auf die sehr große eingesetzte Antagonisten-Konzentration und die damit benötigten hohen Konzentrationen an Serotonin ($pEC_{50} = 5,81 \pm 0,04$).

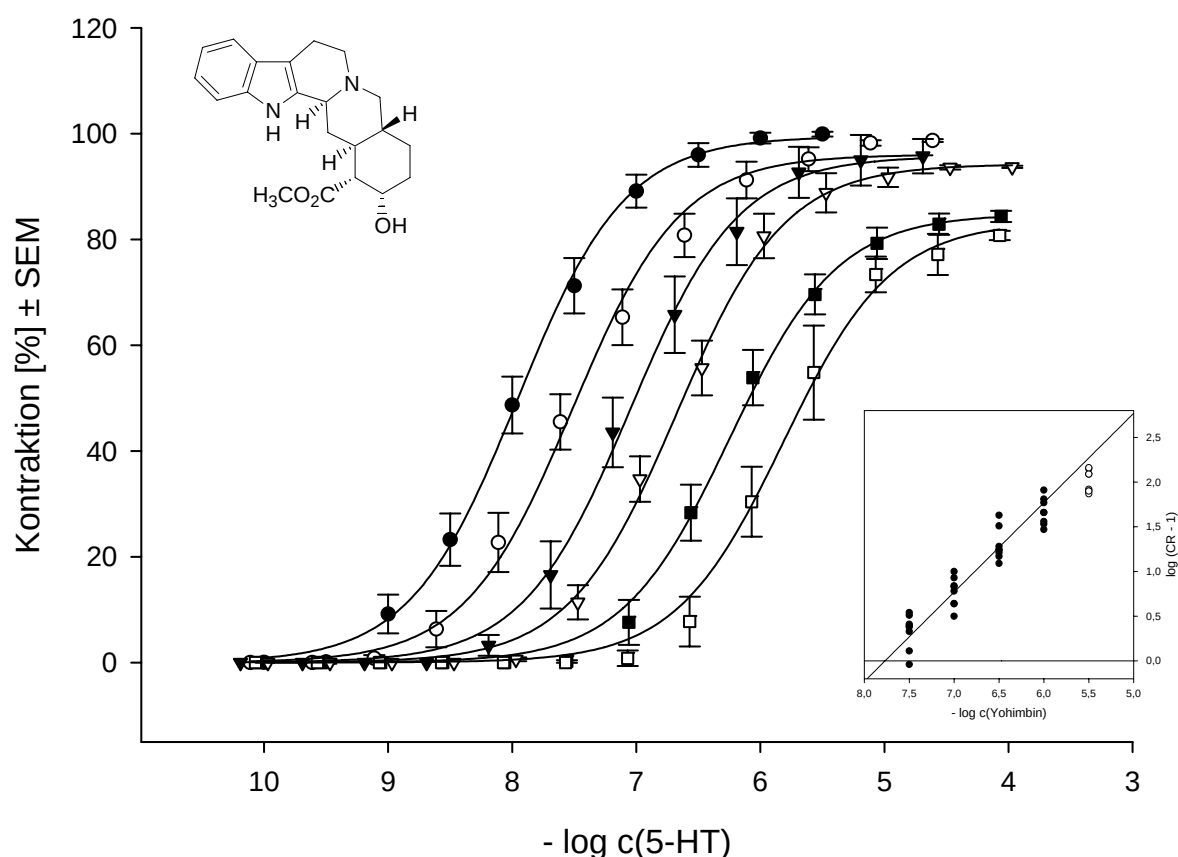


Abb. 3-9: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Abwesenheit (●, $N = 40$, $E_{max} = 100 \pm 1\%$) und in Anwesenheit von Yohimbin [nmol/l]: 31 (○, $N = 8$, $E_{max} = 99 \pm 1\%$), 100 (▼, $N = 8$, $E_{max} = 96 \pm 3\%$), 310 (▽, $N = 8$, $E_{max} = 94 \pm 1\%$), 1000 (■, $N = 8$, $E_{max} = 84 \pm 1\%$), 3100 (□, $N = 8$, $E_{max} = 81 \pm 1\%$). Eingebettete Abbildung: Schild-Regressionsanalyse lieferte einen pA_2 -Wert von $7,77 \pm 0,03$. Die Steigung beträgt $0,91 \pm 0,05$ und ist damit nicht signifikant von 1 verschieden ($P < 0,05$). Die Werte für 3100 nM Yohimbin wurden von der Analyse ausgeschlossen.

In allen anderen durchgeführten Experimenten - auch mit anderen Antagonisten - lag die Rechtsverschiebung der KWK meist sogar deutlich darunter. Die Kontraktion wurde damit schon bei niedrigeren Serotonin-Konzentrationen beobachtet. Unter dem Einfluss von $3,1 \mu M$ Yohimbin benötigt man jedoch so hohe Serotonin-Konzentrationen, dass unter Umständen auch nicht $5-HT_{2B}$ -Rezeptor-vermittelte Kontraktionen ausgelöst werden können. Die so gemessenen Daten wären damit eine Mischung aus unterschiedlichen Komponenten und wurden deshalb für die Ermittlung der Regressionsgeraden ausgeschlossen. Dem Vorkommen von $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren, einer möglichen Erklärung, sei mit Kapitel 3.2.5 ein eigenes Kapitel gewidmet. In der Literatur publizierte Ergebnisse lassen diesen Schluss ebenfalls zu, da entweder nur geringere Yohimbin-Konzentrationen (bis $1 \mu M$) eingesetzt^[P8] werden oder von sehr flachen Steigungen^[P10] im Schild-Plot berichtet wird.

3.2.4.3.3 LY 23728

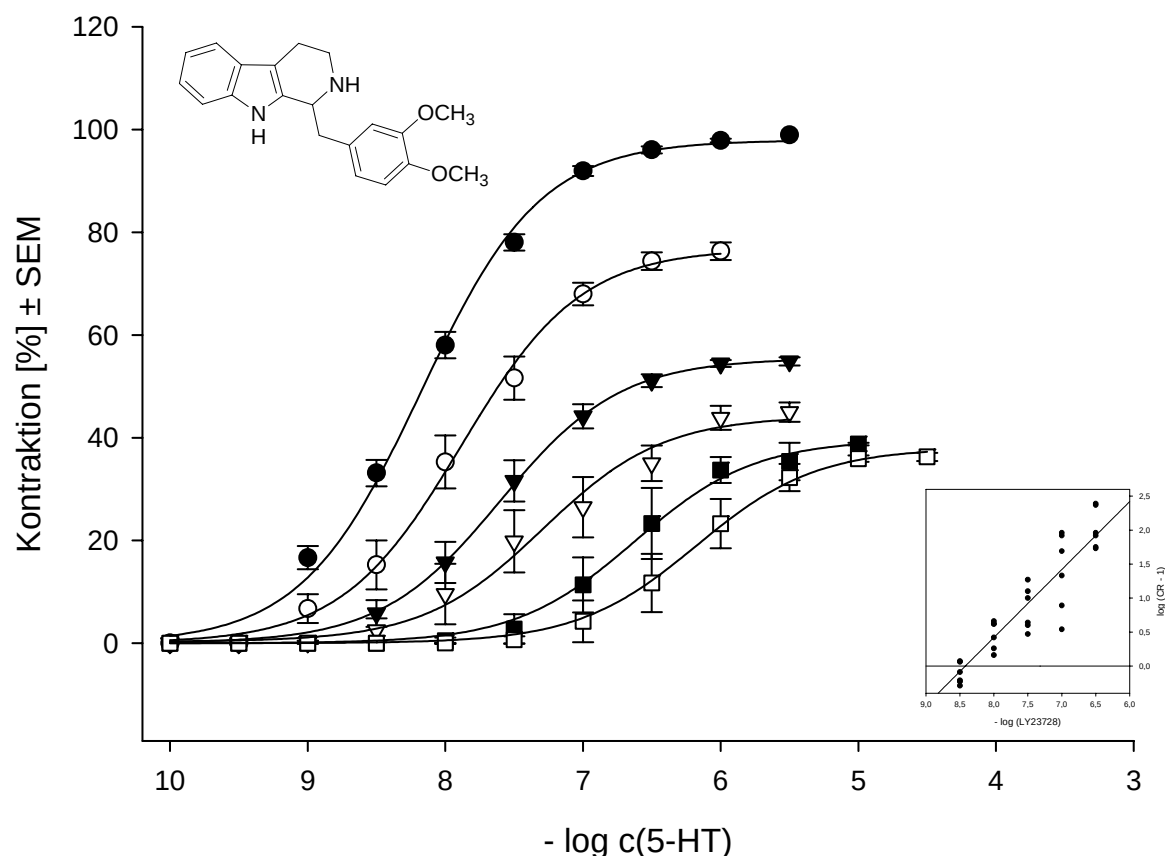


Abb. 3-10: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Abwesenheit (●, $N = 18$, $E_{\max} = 100 \pm 1\%$) und in Anwesenheit von LY 23728 [nmol/l]: 3 (○, $N = 6$, $E_{\max} = 72 \pm 2\%$), 10 (▼, $N = 6$, $E_{\max} = 55 \pm 1\%$), 31 (▽, $N = 6$, $E_{\max} = 45 \pm 2\%$), 100 (■, $N = 6$, $E_{\max} = 39 \pm 1\%$), 310 (□, $N = 6$, $E_{\max} = 36 \pm 1\%$). Eingebettete Abbildung: Schild-Regressionsanalyse lieferte einen pA_2 -Wert von $8,42 \pm 0,06$. Die Steigung beträgt $1,04 \pm 0,08$ und ist damit nicht signifikant von 1 verschieden ($P < 0,05$).

Auch LY 23728 fungiert erwartungsgemäß als 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonist an Fundusstreifen der Ratte und führt damit zu einer Rechtsverschiebung der KWK.

Darüber hinaus ist auch eine deutlich ausgeprägte Verringerung des Maximaleffekts zu beobachten. Diese nimmt in einem Konzentrationsbereich von 3 nM bis 31 nM zunächst konzentrationsabhängig zu. Bei höheren Konzentrationen erscheint sie jedoch sättigbar, so dass keine weitere Kurvendepression festzustellen ist.

Am besten im Einklang mit den beobachteten Effekten steht die Theorie einer allosterischen Hemmung. Durch Anbindung eines allosterischen Inhibitors an eine allosterische Bindungsstelle wird ein geringer aktiver Zustand des Rezeptors stabilisiert, der Rezeptor also quasi in einen weniger aktiven Zustand überführt. Dies führt dann zu einer Depression des Maximaleffekts. Das Ausmaß der Überführung in den weniger aktiven Zustand ist abhängig von der Identität des allosterischen Inhibitors.

3.2.5 Nicht 5-HT_{2B}-vermittelte Kontraktion

Im Zuge der Etablierung des Testsystems konnten auch Kontraktionen der Rattenfundusstreifen festgestellt werden, die nicht durch 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermittelt sind. Abweichend von dem in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Versuchsprotokoll wurden KWK in Abwesenheit des 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin aufgezeichnet.

Die Folge war eine sehr flache Kurve (Hill-Koeffizient $0,64 \pm 0,10$).

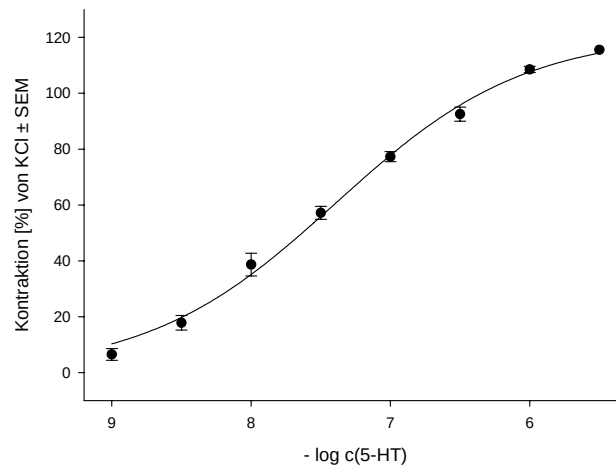


Abb. 3-11: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Abwesenheit von Ketanserin.

$N = 13$; $pEC_{50} = 7,40 \pm 0,08$

In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse ebenfalls bekannt:

- *Baxter et al.*^[P8] berichten über eine flache KWK bei nicht von Mukosagewebe befreiten Fundusstreifen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Mukosa jedoch sorgfältig und vollständig entfernt.
- *Rinaldi-Camora et al.*^[P28] fanden ebenfalls eine flache KWK. Darüber hinaus erhielten sie eine Art biphasische Kurve unter dem Einfluss des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten SR 46349B (Eplivanserin). Daraus wurde die Inaktivität der Substanz am Rattenfundus gefolgert, der Kurvenverlauf jedoch keiner weiteren Untersuchung unterzogen.
- *Buchheit et al.*^[P11] publizierten Ergebnisse über eine biphasische Kurve ohne Einwirkung eines 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte eine mögliche Beteiligung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren an der Kontraktion von Fundusstreifen näher untersucht werden.

Dazu wurden KWK mit verschiedenen Konzentrationen der gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin und SR 46349B aufgenommen.

	Ketanserin	SR 46349B
5-HT _{2A}	9,55 ± 0,02 ^(a)	9,63 ± 0,09 ^(b)
5-HT _{2B}	5,31 ± 0,09 ^(c) , < 7,0 ^(d)	< 7,0 ^(d) , 4,92 ± 0,08 ^(c) , 6,26 ± 0,08 ^(e)

Tab. 3-5: pA₂-Werte von 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten; nachfolgend ist das jeweilige Testmodell und die Literaturstelle angegeben: ^{a)} Rattenschwanzarterie, [P30] ^{b)} Rattenschwanzarterie, [P28] ^{c)} Rattenfundus, eigene Ergebnisse ^{d)} Rattenfundus, [P28] ^{e)} Schweinepulmonalarterie, eigene Ergebnisse

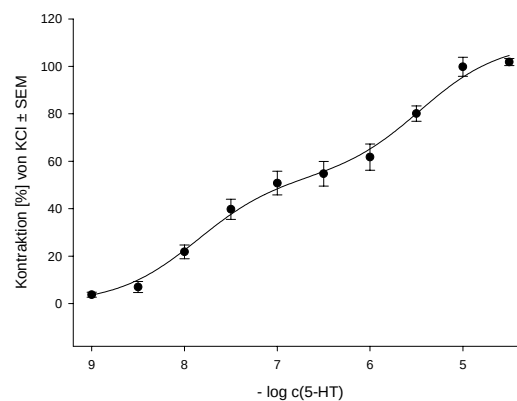


Abb. 3-12: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Anwesenheit von Ketanserin (10nM).

$N = 12$; pEC₅₀ (1) = 7,86 ± 0,13; pEC₅₀ (2) = 5,46 ± 0,15

In Anwesenheit von 10 nM Ketanserin wurde eine eindeutig biphasische Kurve erhalten. Im Vergleich zur KWK in Abwesenheit des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten sind im unteren Teil der KWK keine Unterschiede feststellbar. Der obere Bereich ist jedoch rechtsverschoben. Daraus lässt sich auf eine Beteiligung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren an der Kontraktion der Fundusstreifen schließen.

Höhere Konzentrationen an 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten sollten somit eine weitere Rechtsverschiebung des oberen Teils der KWK bewirken. Im Experiment wurden deshalb Ketanserin (30 nM) und SR 46349B (10 nM) untersucht.

Man beobachtet in beiden Fällen eine monophasische KWK (Abb. 3-13 und 3-14), zurückzuführen auf die Aktivierung von 5-HT_{2B}-Rezeptoren (vgl. Kapitel 3.1.3). Der zweite Teil der Kurve ist quasi „unterdrückt“.

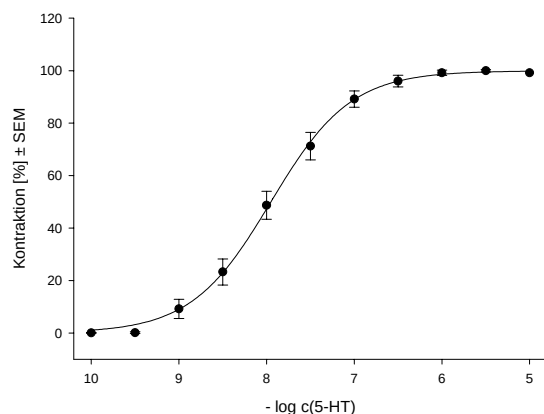


Abb. 3-13: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Anwesenheit von Ketanserin (30 nM). $N = 10$; $pEC_{50} = 8,10 \pm 0,03$

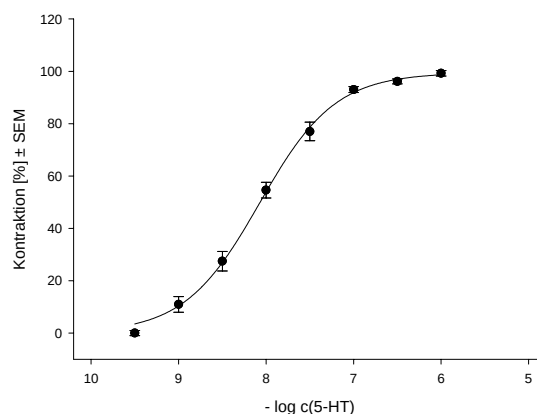
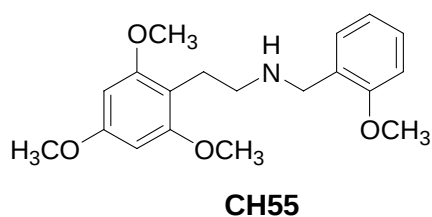


Abb. 3-14: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT an isolierten Rattenfundusstreifen in Anwesenheit von SR 46349B (10 nM). $N = 8$; $pEC_{50} = 8,07 \pm 0,04$

Der obere Teil der KWK war nicht mehr bestimmbar, zurückzuführen darauf, dass alle Agonisten - einschließlich 5-HT - im hohen Konzentrationsbereich ein unruhiges Verhalten der Fundusstreifen verursachen. Dies zeichnet sich durch spontane und rhythmische Relaxationen und Kontraktionen aus und verhindert somit eine zuverlässige Bestimmung des kontraktile Effektes.

Die mit den beiden Antagonisten Ketanserin und SR 46349B gewonnenen Erkenntnisse legen eine Beteiligung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Rattenfundus nahe.

Zu deren weiteren Charakterisierung wurde das Verhalten eines 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten untersucht. Dazu diente das Phenylethylamin CH55^[P29].



Es agiert an der Rattenschwanzarterie, einem Testsystem für 5-HT_{2A}-Rezeptoren, als partieller Agonist (pEC_{50} -Wert = 8,78; E_{max} = 49%). Dieses Verhalten wurde auch im Rattenfundus gefunden. Sowohl die Potenz (pEC_{50}) als auch die Wirksamkeit (E_{max}) liefern in beiden Testsystemen vergleichbare Werte.

5-HT _{2A}	Rattenschwanzarterie		Rattenfundus	
	pEC_{50}	E_{max}	pEC_{50}	E_{max}^*
CH55	8,78 ^[P29]	49 ^[P29]	8,44	30

Tab. 3-6: Vergleich der im Rattenfundus gewonnenen 5-HT_{2A}-Daten mit Referenzdaten der Rattenschwanzarterie * bezogen auf die 5-HT_{2A}-vermittelte Kontraktion

Die KWK konnte, wie für eine 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelte Antwort gefordert, durch Ketanserin (10 nM) rechtsverschoben werden. Daraus folgt ein scheinbarer pA₂-Wert für Ketanserin von $9,76 \pm 0,08$ (Rattenschwanzarterie: $pA_2 = 9,55 \pm 0,02^{[P30]}$).

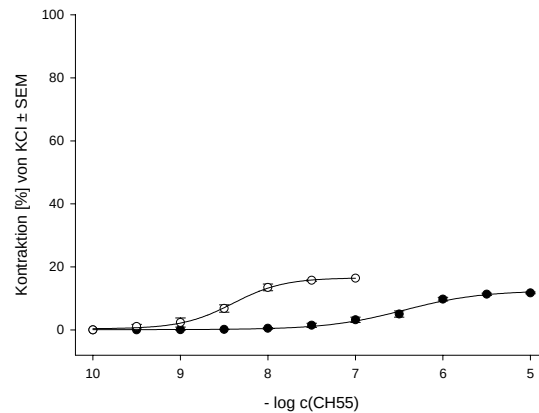


Abb. 3-15: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von CH55 an isolierten Rattenfundusstreifen in Abwesenheit (○; $N = 6$; $pEC_{50} = 8,44 \pm 0,04$) und Anwesenheit von 30 nM Ketanserin (●; $N = 6$; $pEC_{50} = 6,67 \pm 0,04$).

Die dargelegten Ergebnisse aus Versuchen mit selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten und dem 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten CH55 lassen den begründeten Schluss zu, dass die Präparation des Rattenfundus neben den gewünschten 5-HT_{2B}-Rezeptoren auch 5-HT_{2A}-Rezeptoren enthält, die ebenfalls eine kontraktile Antwort bewirken können. Durch den Einsatz des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin in einer Konzentration von 30 nM werden jedoch ausschließlich 5-HT_{2B}-Rezeptor-vermittelte Effekte gemessen.

3.3 5-HT_{2B}-Rezeptor-Testmodell an der Schweinepulmonalarterie

Die Charakterisierung 5-HT_{2B}-Rezeptor-vermittelter Effekte erfolgte wie in der Literatur von Glusa und Pertz^[P31] beschrieben. Aus den Lungen von Schlachtschweinen werden die Pulmonalarterien entlang der Bronchien freigelegt und von umliegendem Gewebe befreit. Dabei ist darauf zu achten, das Endothel nicht zu beschädigen. Die Arterien werden in zylindrische Segmente von je 3 – 4 mm Länge geteilt, in die jeweils zwei Edelstahlhäkchen eingeführt werden. Diese werden in einer *Altura*-Nährlösung enthaltenden Organbad mittels Faden und Schlinge fixiert. Die Temperatur beträgt 37 °C. Die Organe werden auf 20 mN vorgespannt. Während einer initialen Äquilibrationsphase von 60 min wird die Ruhespannung von 20 mN erneuert und das Medium nach 30 min einmal gewechselt (Spülzeit 3 min). Nachfolgend werden die Arterienringe im Abstand von 45 min einmal mit KCl (30 mM) und zweimal mit U46619 (0,1 µM) vorstimuliert. Im Anschluss an jede Stimulation mit U46619 werden die Arterien mit Bradykinin (10 nM) relaxiert. Danach erfolgt jeweils ein Mediumwechsel (Spülzeit 10 min; 15 min Ruhe; 3 min erneute Spülung). Nach 30 minütiger Inkubation mit Ketanserin (0,1 µM) zur Verhinderung von 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelten kontraktile Effekten werden die Arterien mit U46619 (0,1 µM) kontrahiert. Die Fähigkeit von Serotonin (oder eines Testagonisten) die Organe zu relaxieren wird mittels einer kumulativen Konzentrations-Wirkungskurve untersucht.

3.4 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell an der Rattenschwanzarterie

Die Charakterisierung 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelter Effekte erfolgte wie in der Literatur von Pertz und Elz^[P32] beschrieben. Zur Anwendung kommt dabei die Schwanzarterie von Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts. Die Versuchstiere werden mit CO₂ getötet und zum Ausbluten dekapitiert. Darauf wird sofort die Schwanzarterie herauspräpariert, in eine mit O₂ / CO₂ (95% / 5%) gesättigte *Altura*-Nährlösung überführt und von anhaftendem Fett und Gewebe befreit. Das Endothel wird durch Einführen eines stumpfen Edelstahldrahtes (d = 0,3 mm) in das Gefäßlumen zerstört. Die Schwanzarterie wird in zylindrische Segmente von je 3 – 4 mm Länge geteilt, in die jeweils zwei L-förmige Häkchen eingeführt werden. Diese werden in einer *Altura*-Nährlösung enthaltenden Organbad mittels Faden und Schlinge fixiert. Die Temperatur beträgt 37 °C. Während des gesamten Experiments sind Prazosin (0,3 µM) und Cocain (6 µM) der Nährlösung zugesetzt, um eine Blockade von α₁-Rezeptoren und eine Aufnahmehemmung von 5-HT zu erreichen. Die Organe werden auf 5 mN vorgespannt. Während einer initialen Äquilibrationsphase von 60 min wird die Ruhespannung von 5 mN erneuert und das Medium nach 30 min einmal gewechselt (Spülzeit 3 min). Im Anschluss erfolgte eine Vorstimulation mit jeweils 1 und 10 µM 5-HT (submaximal bzw. maximal). Nach einem Mediumwechsel (Spülzeit 15 min; 10 min Ruhe; 3 min erneute Spülung) wird nach 30 minütiger Ruhepause die erste Konzentrations-Wirkungskurve von 5-HT aufgenommen. Es folgen, wie nach der Vorstimulation, Spülungs- und Ruhephasen. Optional kann jetzt der zu untersuchende Antagonist für 30 min inkubiert werden. Anschließend wird eine zweite KWK für 5-HT oder den zu bestimmenden Agonisten aufgenommen.

3.5 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell an der Schweinekoronararterie

Die Charakterisierung 5-HT_{2A}-Rezeptor-vermittelter agonistischer und antagonistischer Effekte an der Koronararterie des Schlachtschweins erfolgte durch die Arbeitsgruppe von *H.H. Pertz* an der Freien Universität Berlin wie zuvor beschrieben^[P33,P34].

Der absteigende Ast der vorderen Koronararterie (*Ramus interventricularis anterior*) wird freipräpariert, von Fett und anhaftendem Bindegewebe befreit und in Ringe von 2 – 3 mm äußerem Durchmesser und 3 – 4 mm Länge geschnitten. Das Endothel wird durch vorsichtiges Hin- und Herrollen mit einer in das Lumen eingeführten Pinzette zerstört. Zwei triangelförmige Edelstahlhäkchen ($d = 0,3$ mm) werden zwischen die Ringe geschoben, so dass diese horizontal positioniert sind. Die Häkchen werden in 20 ml Organbäder eingehängt, die mit Ca-reduzierter *Altura*-Lösung gefüllt sind. Die Lösung wird kontinuierlich mit 95% O₂/5% CO₂ begast und auf eine konstante Temperatur von 37 °C erwärmt. Die Ruhekraft zu Beginn des Experiments beträgt 20 mN.

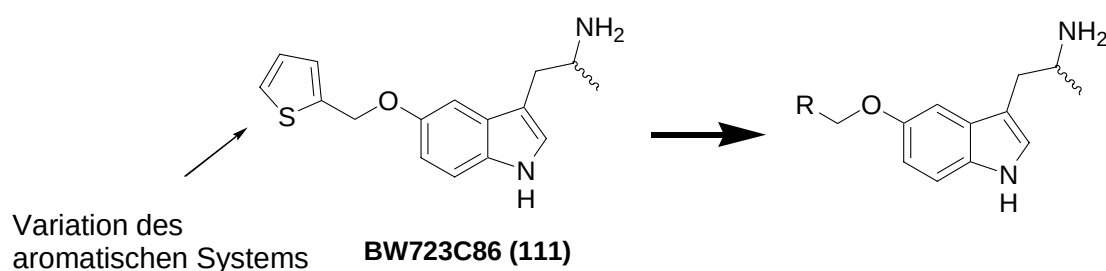
Nach einer Äquilibrationsphase von 1 h, während der die Badflüssigkeit nach jeweils 20 min erneuert wird (3 min Spülung), werden die Gewebe zweimal mit KCl (50 mM) depolarisiert. Die Kontraktion durch KCl dauert bis zu 30 min, der Abstand zwischen den Kontraktionen beträgt 1 h. Um zu überprüfen, ob das Endothel zerstört ist, wird im Anschluss an die zweite Stimulation mit KCl versucht, die Ringe mit Bradykinin (0,1 µM) zu relaxieren (5 min). Nur solche Ringe werden verwendet, die nach dieser Behandlung nicht relaxieren. Nach einer Inkubationsphase folgt die Aufnahme einer kumulativen Konzentrations-Wirkungs-Kurve für 5-HT in Abwesenheit (Kontrollorgane) oder Anwesenheit des Testantagonisten bzw. für den Testagonisten. Alle Experimente werden in ständiger Anwesenheit von Cocain (6 µM), Prazosin (0,1 µM) und Indomethacin (5 µM) durchgeführt.

4 *In-vitro* pharmakologische Ergebnisse

4.1 5-HT_{2B}-Rezeptordaten

4.1.1 Razemische Derivate von BW723C86 mit Variationen des „westlichen“ Aromaten

Aufbauend auf BW723C86 (**111**), dem bislang potentesten 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten mit Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren, wurde zunächst gezielt der Einfluss des „westlichen“ aromatischen Systems auf die 5-HT_{2B}-Rezeptoraktivität untersucht. Der Fokus der Variationen lag dabei auf der Substitution des Thiophen-Restes durch eine Reihe anderer Aromaten und Heteroaromaten.



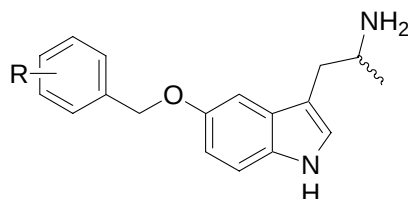
Verb.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
111		7,48	0,53 ± 0,13	91 ± 4	6
112		7,18	0,83 ± 0,07	95 ± 3	4
113		6,54	1,47 ± 0,18	105 ± 9	4
114		6,48	1,53 ± 0,04	94 ± 5	4
115		6,22	1,79 ± 0,08	86 ± 7	4
15		6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	4

Tab. 4-1: Austausch des 2-Thienylrestes gegen andere Heteroaromaten und gegen Benzen (Rattenfundus)

Wie aus der Tabelle ersichtlich, sind alle Verbindungen praktisch volle Agonisten. Am potentesten ist die Leitstruktur BW723C86, also das 2-Thienylderivat (**111**). Eine Drehung des Thiophen-Rings und Anknüpfung über dessen 3-Position scheint nur einen geringen Einfluss auf die Potenz der Verbindung zu haben. Substitution des elektronenreichen

Thiophens gegen die elektronenärmeren Aromaten Benzen und Pyridin führt zu einem signifikant geringeren pEC₅₀-Wert ($P < 0,05$). Die Orientierung des Pyridin-N scheint dabei keine bedeutende Rolle zu spielen.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass sich eine Verringerung der Elektronendichte in diesem Bereich des Moleküls negativ auf die 5-HT_{2B}-Potenz auswirkt. Zur weiteren Charakterisierung wurde anhand des Phenyl-Derivates der Einfluss diverser Substituenten, auch durch systematische Variation des Substitutionsmusters, untersucht.



Verb.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
15	H	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	4
108	2-CF ₃	6,08	1,93 ± 0,07	82 ± 3	4
109	3-CF ₃	5,28	2,73 ± 0,15	70 ± 5	4
110	4-CF ₃	5,95	2,06 ± 0,08	95 ± 9	4
105	2-F	6,95	1,06 ± 0,15	90 ± 3	5
106	3-F	6,51	1,50 ± 0,18	96 ± 5	5
107	4-F	6,42	1,59 ± 0,09	92 ± 3	4
102	2-Me	6,54	1,47 ± 0,21	82 ± 4	4
103	3-Me	6,30	1,71 ± 0,11	93 ± 8	6
104	4-Me	5,73	2,28 ± 0,08	107 ± 6	5
99	2-OMe	7,15	0,86 ± 0,08	91 ± 1	5
100	3-OMe	6,70	1,31 ± 0,07	89 ± 4	4
101	4-OMe	6,30	1,71 ± 0,12	102 ± 6	6

Tab. 4-2: Austausch des 2-Thienylrestes gegen substituierte Phenyle (Rattenfundus)

Die Einführung der stark elektronenziehenden Trifluormethylgruppe in den Phenylring führt zu einer weiteren Abnahme der Potenz. Für alle Trifluormethylbenzylderivate (**108**, **109** und **110**) ist dieser Unterschied signifikant ($P < 0,05$).

Darüber hinaus wurden auch die Fluorbenzylderivate **105**, **106** und **107** untersucht. Diese zeigen jedoch allesamt eine im Vergleich zum Benzylderivat (**15**) unveränderte Potenz.

Zur Beurteilung von sterischen Effekten wurden ferner die Methylbenzylderivate **102**, **103** und **104** untersucht. **102** und **103** waren äquipotent zur unsubstituierten Leitstruktur **15**. Der Raumbedarf der *ortho*- bzw. *meta*-ständigen Methylgruppe stellt somit für die Größe und Form der Bindungstasche kein Problem dar. Im Fall des *para*-methyl-substituierten

Benzylderivates (**104**) sind die Verhältnisse jedoch anders. **104** hat eine signifikant geringere Potenz ($P < 0,05$) bei weiterhin bestehendem vollen Agonismus, so dass dafür sterische Gründe verantwortlich sein könnten.

Mit den drei stellungsisomeren Methoxybenzylderivaten sollten dann die bisherigen Erkenntnisse über den Einfluss der Elektronendichte auf die Potenz ausgenutzt werden. Die somit elektronenreicheren Aromaten sollten damit in Umkehrung der Verhältnisse der Trifluormethylsubstitution zu potenteren Derivaten führen. Wie die Ergebnisse in der Tabelle zeigen, ist mit dem 2-Methoxybenzylderivat (**99**) eine Verbindung charakterisiert, deren Potenz im Bereich der Leitstruktur BW723C86 (**111**) liegt und signifikant größer ist als die des Benzylderivates (**15**) ($P < 0,05$). Ein Shift der Methoxygruppe in *meta*- beziehungsweise *para*-Stellung (**100** bzw. **101**) reduziert deren positiven Einfluss auf die Potenz deutlich bzw. vollständig.

Ein Vergleich der volumenähnlichen Substituenten Methoxy, Trifluormethyl und Methyl führt zu folgendem Ergebnis:

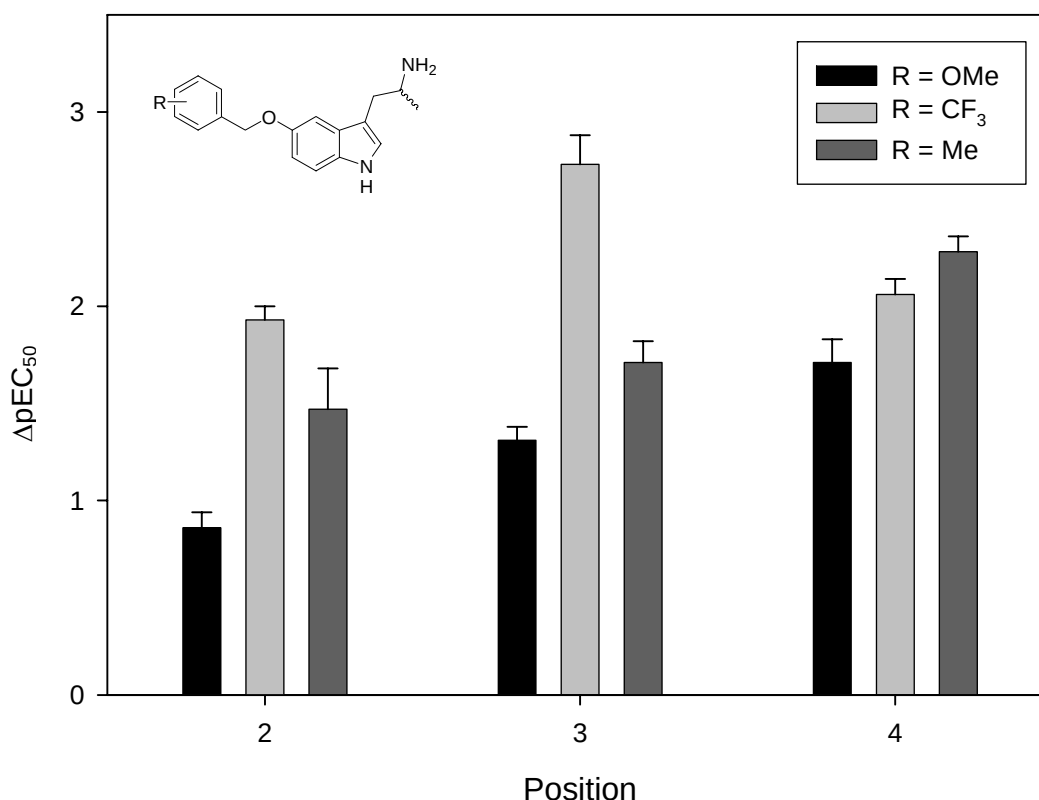


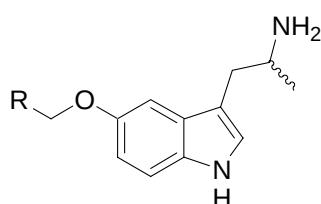
Abb. 4-1: ΔpEC_{50} -Werte der methoxy-, trifluormethyl- und methyl-substituierten Derivate. Kürzere Balken symbolisieren in dieser Auftragung potentere Verbindungen (Rattenfundus)

Bei Substitution in Position 2 und 3 sind große Unterschiede zwischen den ΔpEC_{50} -Werten der unterschiedlichen Substituenten erkennbar, während in Position 4 der ΔpEC_{50} -Wert nivelliert wirkt. Man könnte daraus folgern, dass die elektronischen Unterschiede der Substituenten nur dann stark zum Tragen kommen, wenn sie in Position 2 oder 3 eingeführt

werden. Sind sie jedoch in Position 4, so werden die Unterschiede marginal. Es scheint, dass ein weiterer Effekt das elektronische Moment dominiert. Dies könnte ein sterischer Effekt sein. Aufgrund des ähnlichen Raumbedarfs der drei Substituenten sollte dieser dann auch ähnlich ausgeprägt sein und somit zu ähnlich potenten Verbindungen führen.

4.1.2 Ersatz des Aromaten durch ringoffene π -Systeme und Cycloalkane

Weitere Informationen sollten aus Untersuchungen an ringoffenen π -Systemen und Cycloalkanen gewonnen werden.



Verb.	R	pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
122		7,26	0,76 $\pm$ 0,09	82 $\pm$ 3	5
123		6,91	1,10 $\pm$ 0,12	95 $\pm$ 2	4
15		6,54	1,47 $\pm$ 0,17	92 $\pm$ 4	4
121		5,55	2,46 $\pm$ 0,06	62 $\pm$ 10	4

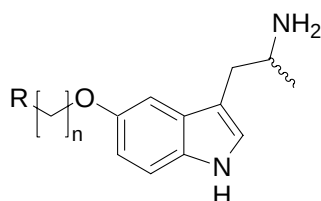
Tab. 4-3: Ringoffene π -Systeme und Cyclohexyl (Rattenfundus)

Die Derivate mit ringoffenen π -Systemen, also Allyl (**122**) und Pentadienyl (**123**), weisen eine höhere Potenz auf als die Vergleichssubstanz mit Phenyl als zyklischem π -System (**15**). Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl ist der Unterschied jedoch nur für das Allyl-Derivat (**122**) statistisch signifikant ($P < 0,05$). Problematisch könnte an diesen, wenn auch potenten, Verbindungen das Selektivitätsprofil sein. Aufgrund der sehr kleinen Reste sinkt die Aussicht auf hohe Selektivität (zur Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren siehe Kapitel 4.2.2).

Die Verbindung mit vollständig hydriertem Ringsystem (**121**) gehört zu den Verbindungen mit der geringsten ermittelten Potenz. Ein π -Elektronensystem ist für die untersuchte Substanzklasse also ein wichtiges Merkmal zu Erlangung von 5-HT_{2B}-Potenz.

4.1.3 Variation der Spacer-Kettenlänge

Der Fokus lag dabei auf einer Verlängerung des Methylenspacers, der den Serotonin-Teil des Moleküls auf der einen Seite mit dem „westlichen“ aromatischen Teil auf der anderen Seite verbindet. Um dabei zuverlässige Struktur-Wirkungsbeziehungen aufstellen zu können, erschien es vorteilhaft, die Auswirkungen eines längeren Spacers anhand von mehreren Modellsubstanzen zu studieren. Aufgrund ihrer hohen Potenz wurden die beiden Thiophenderivate (**111** und **112**) ausgewählt. Dazu kam noch das zwar schwächer wirksame, aber leicht darstellbare Phenylderivat (**15**).



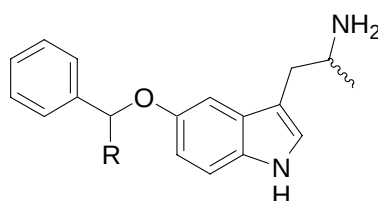
Verb.	R	n	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	---	8,01	0	100	>100
111		1	7,48	0,53 ± 0,13	91 ± 4	6
119		2	7,32	0,69 ± 0,07	96 ± 5	4
112		1	7,18	0,83 ± 0,07	95 ± 3	4
120		2	5,94	2,07 ± 0,05	87 ± 5	4
15		1	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	4
118		2	5,92	2,09 ± 0,14	63 ± 10	6

Tab. 4-4: Variation der Spacerlänge (Rattenfundus)

Die Verlängerung des Spacers um eine CH₂-Gruppe zur Ethylen-Kette resultiert bei zwei der drei untersuchten Substanzen in einer geringeren Potenz ($P < 0,05$). Beim 2-Thienyl-Derivat (**119**) bleibt der pEC₅₀-Wert auch mit C₂-Spacer unverändert hoch. Am ausgeprägtesten ist der Potenzabfall beim 3-Thienyl-Derivat (**120**). Dieses erreicht mit C₂-Kette nur noch den gleich niedrigen pEC₅₀-Wert des Phenylderivates (**118**). Rotation des Thiophen-Rings und Anknüpfung über die Position 2 lässt den pEC₅₀-Wert auch mit C₂-Spacer weiterhin unverändert hoch (**119**). Der in Kapitel 4.1.1 gefundene Potenzvorteil des elektronenreichen Aromaten Thiophen – unabhängig von seiner Orientierung – scheint bei Verwendung des Ethylen-Spacers keine Gültigkeit mehr zu haben.

4.1.4 Weitere Substitution des Spacers

Um auszuloten, ob im „westlichen“ Teil des Moleküls die Aussicht besteht, ein weiteres Bindungsareal erschließen zu können, wurde der Methylen-Spacer zwischen beiden aromatischen Systemen weiter substituiert. Dazu erscheint die Nutzung eines kleinen Alkylrestes (z.B. Methyl) sowie eines weiteren Aromaten (z.B. Phenyl) zunächst als geeignet, um rasch Informationen zu erhalten und gegebenenfalls weitergehende Untersuchungen einzuleiten.



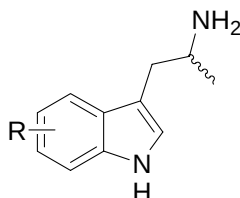
Verb.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
15	H	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	4
116	Me	6,46	1,55 ± 0,12	75 ± 8	5
117	Ph	6,00	2,01 ± 0,09	75 ± 8	4

Tab. 4-5: Substitution des Spacers (Rattenfundus)

Methylsubstitution (**116**) führt zu unveränderten pharmakologischen Parametern. Das Einführen eines weiteren Aromaten, d.h. Phenyl, reduziert den pEC₅₀-Wert signifikant ($P < 0,05$). Den doch beträchtlichen Raumbedarf des weiteren Phenylrings scheint der Rezeptor nicht zu verkraften. Darüber hinausgehende Experimente mit verzweigten Spacern wurden deshalb nicht unternommen.

4.1.5 Shift des Arylmethoxyrestes im benzoiden Teil des Indols

Ferner sollte die Auswirkung eines unterschiedlichen Substitutionsmusters des benzoiden Indolteils untersucht werden. Die Benzyloxy-Gruppe wurde dazu exemplarisch ausgewählt und von der Position 5 des Indols in benachbarte Positionen „verschoben“.



Verb.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _p	N
5-HT	---	8,01	0	100	-	>100
15	5-BnO	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	n.b.	4
149	4-BnO	5,61	2,40 ± 0,10	66 ± 3	n.b.	4
152	6-BnO	5,31	2,70 ± 0,11	20 ± 6	6,44 ± 0,31	4
155	7-BnO	5,42	2,59 ± 0,08	19 ± 5	6,50 ± 0,21	4

Tab. 4-6: Shift des Restes im benzoiden Teil des Indols (Rattenfundus)

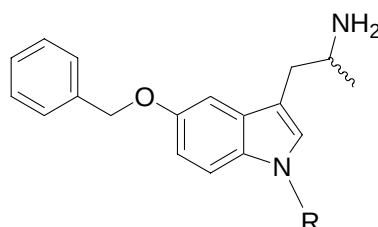
Die pEC₅₀-Werte der Stellungsisomeren mit Substitution in 4-, 6- und 7-Stellung zeichnen sich allesamt durch eine deutlich geringere Potenz im Vergleich zum in 5-Stellung substituierten Derivat aus ($P < 0,05$). Auffallend ist auch die Abnahme der intrinsischen Aktivität. Dies ist bei den partiellen Agonisten **152** und **155** besonders ausgeprägt.

Ein Shift des Benzyloxyrestes innerhalb des benzoiden Teils des Indols wird vom 5-HT_{2B}-Rezeptor folglich nicht toleriert.

4.1.6 Alkylierung am Indol-Stickstoff

P. Manivet et al.^[P35] diskutieren die Ausbildung einer H-Brücke zwischen dem Wasserstoff des Indol-N von Serotonin und dem Rezeptorprotein. Je nachdem welche Kristallstruktur (Rinderrhodopsin oder Bakteriorhodopsin) zugrunde gelegt wird, gehen die Autoren davon aus, dass entweder Asparagin^{6.55} oder Glutaminsäure^{7.36} des Rezeptors an dieser Wechselwirkung beteiligt ist.

Um diese mögliche Ausbildung einer Wasserstoffbrücke auch bei der hier genutzten Verbindungsklasse überprüfen zu können, erscheint ein Austausch des Wasserstoffs am Indol-Stickstoff durch eine Methylgruppe als geeignete Methode.



Verb.	R	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
15	H	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	4
138	Me	6,07	1,94 ± 0,12	57 ± 9	5

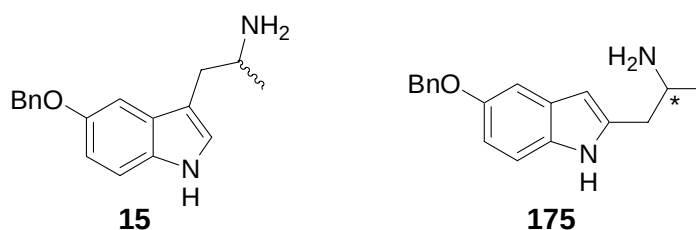
Tab. 4-7: N1-Methylierung (Rattenfundus)

Eine signifikante Abweichung der ΔpEC₅₀-Werte von methyliertem und unmethyliertem Derivat ist nicht feststellbar. Eine größere Versuchszahl könnte die gefundenen Unterschiede jedoch statistisch signifikant werden lassen. Die intrinsische Aktivität nimmt durch Methylierung des Indol-N ab (P < 0,05).

Man erhält mit der N1-methylierten Verbindung (**138**) somit einen partiellen Agonisten mit möglicherweise geringerer Potenz gegenüber der unmethylierten Vergleichssubstanz (**15**). Die Ausbildung einer H-Brücke unter Beteiligung des Indol-NH erscheint aufgrund der, wenn überhaupt, nur geringfügigen Potenzunterschiede jedoch fraglich.

4.1.7 Shift der Seitenkette

Auf der Suche nach einer möglichst selektiven Zielstruktur wurden auch Derivate synthetisiert, deren Seitenkette in Position 2 des Indol-Grundgerüsts angeknüpft ist. Leider werden diese Derivate vom 5-HT_{2B}-Rezeptor nicht toleriert. Sie sind nur schwach wirksam.



Verb.	(R)/(S)	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _p ± SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	---	>100
15	rac.	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	n.b.	4
(S)-175	(S)	4,49	3,52 ± 0,13	47 ± 10	n.b.	4
(R)-175	(R)	n.b.	n.b.	< 10	4,98 ± 0,22	4

Tab. 4-8: Seitenkette in 2-Stellung (Rattenfundus)

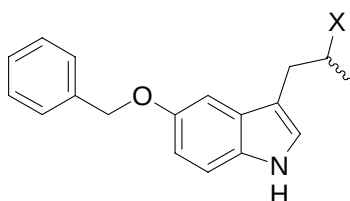
Es zeigt sich jedoch Stereoselektivität. Während das (S)-Derivat noch intrinsische Aktivität zeigt, ist diese beim (R)-Enantiomer fast vollständig verschwunden. Die ermittelten pEC₅₀- bzw. pK_p-Werte sind < 5.

Ein Shift der Seitenkette von 3-Stellung in 2-Stellung des Indols führt zu einem dramatischen Potenzverlust um ca. 2 Zehnerpotenzen und einer starken Abnahme der intrinsischen Aktivität.

4.1.8 Variation des basischen Teils

4.1.8.1 Substitution der Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe

Untersuchungen zu Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen bei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gehen von einer elektrostatischen Interaktion des positiv geladenen Amin-Stickstoffs des physiologischen Neurotransmitters mit einem negativ geladenen Aspartat in der dritten Helix des Rezeptorproteins aus^[P36]. Ein Austausch dieser Aminogruppe gegen eine nicht mehr basische Funktionalität sollte die Ausbildung dieser Interaktion verhindern und damit zu einem deutlichen Affinitätsverlust führen.



Verb.	X	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pA ₂	N
5-HT	NH ₂	8,01	0	100	---	>100
15	NH ₂	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	---	4
176	OH	---	---	0	5,51 ± 0,21	4

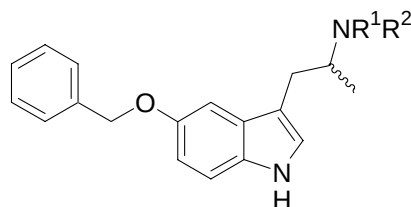
Tab. 4-9: Hydroxyl-Derivat (Rattenfundus)

Das Hydroxyl-Derivat (**176**) weist keine agonistische Wirksamkeit auf. Darüber hinaus ist auch ein deutlicher Affinitätsabfall zu beobachten. Die basische Aminogruppe ist also ein essentieller Bestandteil von 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten.

4.1.8.2 Sekundäre und tertiäre Amine

Bindungsstudien von *Ebersole*^[P37] und *Lyon*^[P38] zeigten, dass – im Gegensatz zu Tryptamin und Serotonin – die 5-HT_{2A}-Potenz von 5-Methoxytryptamin fällt, wenn dessen Aminogruppe alkylisiert wird.

In der Hoffnung, dieses für die Selektivität günstige Verhalten auch auf arylmethoxysubstituierte Tryptamine übertragen zu können, wurden durch systematische Substitution sowohl sekundäre als auch tertiäre Amine mit unterschiedlichem Raumbedarf dargestellt. Darüber hinaus können damit Informationen über die 5-HT_{2B}-Rezeptorbindungstasche im Bereich der basischen Aminogruppe des Liganden erhalten werden.



Verb.	R ¹	R ²	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _P ± SEM	N
5-HT	H	H	8,01	0	100	---	>100
15	H	H	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	---	4
146	Me	H	6,23	1,78 ± 0,12	38 ± 3	n.b.	4
139	Et	H	5,79	2,22 ± 0,17	33 ± 9	n.b.	4
140	Pr	H	5,50	2,51 ± 0,09	15 ± 6	n.b.	5
144	iPr	H	---	---	0	5,88 ± 0,05	4
141	Me	Me	5,72	2,29 ± 0,14	33 ± 6	n.b.	5
142	Et	Et	5,38	2,63 ± 0,23	30 ± 6	n.b.	4
143	Pr	Pr	---	---	0	6,16 ± 0,11	6

Tab. 4-10 : Sek. und tert. Amine (Rattenfundus)

Die sekundären Amine zeigen mit zunehmender Kettenlänge der Alkylreste abnehmende Potenz, so dass sie geordnet nach pEC₅₀-Werten die Reihenfolge Me > Et > Pr ergeben. Ferner ist anzumerken, dass es sich nur noch um partielle Agonisten mit einer intrinsischen Aktivität von weniger als 40% handelt. Beim Propyl-Derivat (**140**) ist sie noch weiter abgesunken. Das Isopropyl-Derivat (**144**) wirkt antagonistisch.

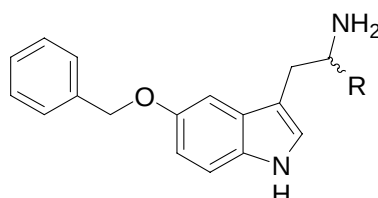
Die tertiären Amine sind noch geringer wirksam als die sekundären. Auch hier gilt für die relative Potenz untereinander die Reihe: Me > Et; d.h. je größer der Substituent, desto geringer die Potenz. Das noch raumerfüllendere Dipropyl-Derivat (**143**) zeigt keinen Agonismus mehr.

Die Hoffnung, durch Alkylierung des Amins zusätzliche Selektivität zu generieren, kann schon aufgrund der stark abnehmenden Potenz am 5-HT_{2B}-Rezeptor begraben werden. Die ausführlichen Selektivitätsdaten bezüglich des 5-HT_{2A}-Rezeptors sind in Kapitel 4.2.3.2 dargestellt.

4.1.9 Veränderung des Substitutionsmusters der Seitenkette

Zur Erlangung möglichst selektiver Verbindungen wurden systematische Variationen der α - und β -Stellung der Seitenkette durchgeführt.

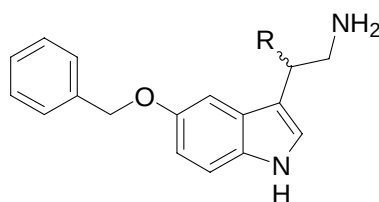
4.1.9.1 Variation in α -Stellung



Verb.	R	pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
14	H	6,83	1,18 $\pm$ 0,07	94 $\pm$ 4	7
15	Me	6,54	1,47 $\pm$ 0,17	92 $\pm$ 4	4
128	Et	5,61	2,40 $\pm$ 0,17	36 $\pm$ 4	4
129	Ph	4,40	3,61 $\pm$ 0,19	50 $\pm$ 14	5

Tab. 4-11 : Unterschiedliche α -Substitution (Rattenfundus)

Das unverzweigte (**14**) und das α -methyl-verzweigte Derivat (**15**) weisen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Potenz und intrinsischer Aktivität auf. Sie sind beide volle Agonisten. Verlängerung der Verzweigung zum α -Ethyl-Derivat (**128**) führt zu einem partiellen Agonisten mit deutlich verringerter Potenz ($P < 0,05$). Die Einführung eines aromatischen Restes, wie Phenyl (**129**), bewirkt eine nochmalige drastische Abnahme des pEC₅₀-Wertes ($P < 0,05$).

4.1.9.2 Variation in β -Stellung

Verb.	R	pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	N
5-HT	---	8,01	0	100	>100
14	H	6,83	1,18 $\pm$ 0,07	94 $\pm$ 4	7
132	Me	5,27	2,74 $\pm$ 0,17	39 $\pm$ 13	4
136	Ph	4,88	3,13 $\pm$ 0,09	60 $\pm$ 6	4

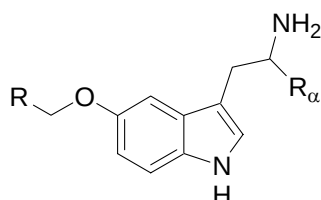
Tab. 4-12: Unterschiedliche β -Substitution (Rattenfundus)

Substitution in β -Stellung wird vom 5-HT_{2B}-Rezeptor nicht toleriert. Sowohl die Einführung einer Methyl-Gruppe als auch einer Phenyl-Gruppe lieferten Derivate (**132** bzw. **136**) mit deutlich verminderter Potenz ($P < 0,05$) und reduzierter intrinsischer Aktivität.

4.1.10 Intensive Untersuchungen zum Einfluss der α -Methyl-Gruppe

Aufgrund der erlangten Ergebnisse mit verschiedensten Substitutionsmustern der Experimentalsubstanz (5-Benzyloxy-1*H*-indol-3yl)- α -methylethylamin (**15**) kann der Schluss gezogen werden, dass ein positiver Einfluss auf die 5-HT_{2B}-Potenz praktisch nur von einer Veränderung des „westlichen“ Aromaten zu erwarten sein kann. Der Einfluss der α -Methyl-Gruppe auf die Potenz ist bei dieser Verbindung eher gering, wenngleich durch die Einführung dieser Verzweigung Hoffungen hinsichtlich eines verbesserten Selektivitätsprofils bestehen. Hinsichtlich der 5-HT_{2A}-Rezeptorselektivität wurden intensive Studien durchgeführt, deren Ergebnisse in Kapitel 4.2.5 dargestellt und diskutiert werden.

Ob man die mit der Beispielsubstanz (**15**) gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der α -Methyl-Gruppe auch auf Strukturen mit anderen „westlichen“ Aromaten übertragen kann, soll zunächst überprüft werden.



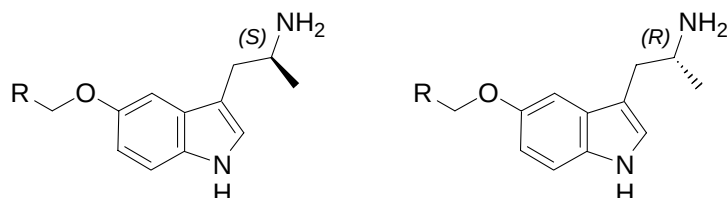
R	R _α = Me		ΔpEC_{50}	R _α = H	
	Verb.	pEC ₅₀		pEC ₅₀	Verb.
---	---	n.b.		8,01	5-HT
Phenyl	15	6,54	-0,29	6,83	14
2-Thienyl	111	7,48	0,78	6,70	90
3-Thienyl	112	7,18	0,83	6,35	91
2-OMe-Ph	99	7,15	0,69	6,46	78
3-OMe-Ph	100	6,70	0,55	6,15	79
4-OMe-Ph	101	6,30	-0,58	6,88	80
2-CF ₃ -Ph	108	6,08	0,38	5,70	87
3-CF ₃ -Ph	109	5,28	0,34	4,94	88
4-CF ₃ -Ph	110	5,95	-0,41	6,36	89

Tab. 4-13: unverzweigte und α -methyl-verzweigte Derivate (Rattenfundus)

Die α -Methyl-Gruppe übt bei fast allen getesteten Derivaten einen potenzsteigernden Einfluss aus. Ausnahmen sind das Phenyl- (**15**), das 4-Methoxyphenyl- (**101**) sowie das 4-Trifluormethylphenyl-Derivat (**110**). Die Einführung dieser Seitenkettenverzweigung kann somit ein wertvolles Mittel zur Steigerung der Potenz darstellen.

4.1.11 Enantiomerenreine Derivate

Natürlich erschien es als besonders interessant, auch enantiomerenreine Verbindungen zu testen, um Aussagen über den Einfluss dieses Chiralitätszentrums auf die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung treffen zu können. Informationen hierzu, etwa für **111**, fehlen in der Literatur.



Verb.	R	(R)/(S)	N	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	Stereosel.
5-HT			>100	8,01	0	100	
(S)-α-Me-5-HT	---	(S)	4	7,92	0,09 ± 0,11	99 ± 5	5 : 1
(R)-α-Me-5-HT	---	(R)	4	7,21	0,80 ± 0,13	51 ± 6	
(S)-15	Ph	(S)	7	7,09	0,92 ± 0,14	89 ± 5	39 : 1
(R)-15	Ph	(R)	7	5,50	2,51 ± 0,14	66 ± 7	
rac-15	Ph	rac	4	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	
(S)-111	2-Thienyl	(S)	8	7,60	0,41 ± 0,05	90 ± 6	14 : 1
(R)-111	2-Thienyl	(R)	7	6,46	1,55 ± 0,13	55 ± 13	
rac-111	2-Thienyl	rac	6	7,48	0,53 ± 0,13	91 ± 4	
(S)-112	3-Thienyl	(S)	5	7,27	0,74 ± 0,07	94 ± 7	17 : 1
(R)-112	3-Thienyl	(R)	8	6,03	1,98 ± 0,11	67 ± 7	
rac-112	3-Thienyl	rac	4	7,18	0,83 ± 0,07	95 ± 3	
(S)-99	2-OMe-Ph	(S)	8	7,71	0,30 ± 0,08	84 ± 7	178 : 1
(R)-99	2-OMe-Ph	(R)	8	5,46	2,55 ± 0,17	62 ± 9	
rac-99	2-OMe-Ph	rac	4	7,15	0,86 ± 0,08	91 ± 1	
(S)-100	3-OMe-Ph	(S)	7	6,91	1,10 ± 0,08	90 ± 3	21 : 1
(R)-100	3-OMe-Ph	(R)	8	5,58	2,43 ± 0,12	65 ± 2	
rac-100	3-OMe-Ph	rac	4	6,70	1,31 ± 0,07	89 ± 4	
(S)-101	4-OMe-Ph	(S)	6	6,66	1,35 ± 0,06	85 ± 7	10 : 1
(R)-101	4-OMe-Ph	(R)	6	5,65	2,36 ± 0,12	46 ± 2	
rac-101	4-OMe-Ph	rac	4	6,30	1,71 ± 0,12	102 ± 6	

Tab. 4-14: Enantiomerenreine Derivate (Rattenfundus)

Bei allen Verbindungen ist ein deutlicher Einfluss der Konfiguration des Stereozentrums auf die Potenz zu beobachten. Die (S)-Enantiomere sind jeweils die Eutomere. Der eudismische Quotient beträgt für alle untersuchten Arylmethoxytryptamine mindestens 10, für die potenteste Substanz **(S)-99** sogar 178.

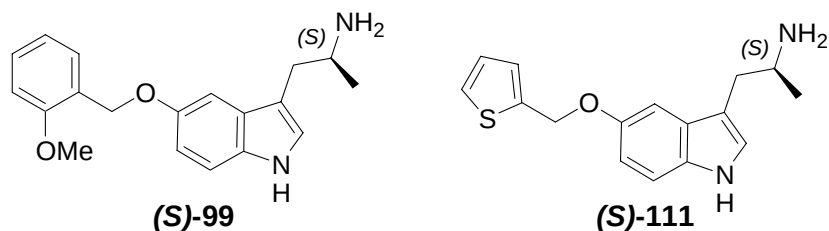
Zur Validierung der Ergebnisse wurden die Experimente zusätzlich in einem anderen Testsystem für 5-HT_{2B}-Rezeptoren, dem der Schweinepulmonalarterie, durchgeführt. Die erzielten Testwerte sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Verb.	R	(R)/(S)	N	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	Stereosel.
5-HT			40	8,47	0	100	
(S)-α-Me-5-HT	---	(S)	8	9,10	-0,63 ± 0,09	105 ± 13	15 : 1
(R)-α-Me-5-HT	---	(R)	6	7,92	0,55 ± 0,05	85 ± 10	
(S)-15	Ph	(S)	6	7,50	0,97 ± 0,07	87 ± 17	9 : 1
(R)-15	Ph	(R)	6	6,57	1,90 ± 0,09	93 ± 6	
rac-15	Ph	rac	0	n.b.	n.b.	n.b.	
(S)-111	2-Thienyl	(S)	6	8,15	0,32 ± 0,10	94 ± 5	15 : 1
(R)-111	2-Thienyl	(R)	5	6,97	1,50 ± 0,09	87 ± 5	
rac-111	2-Thienyl	rac	22	7,97	0,50 ^[P31]	89 ± 4	
(S)-112	3-Thienyl	(S)	7	7,87	0,60 ± 0,15	92 ± 6	8 : 1
(R)-112	3-Thienyl	(R)	6	6,97	1,50 ± 0,09	80 ± 7	
rac-112	3-Thienyl	rac	0	n.b.	n.b.	n.b.	
(S)-99	2-OMe-Ph	(S)	6	7,60	0,87 ± 0,06	93 ± 9	10 : 1
(R)-99	2-OMe-Ph	(R)	6	6,60	1,87 ± 0,06	62 ± 8	
rac-99	2-OMe-Ph	rac	7	7,57	0,90 ± 0,08	79 ± 5	
(S)-100	3-OMe-Ph	(S)	6	7,78	0,69 ± 0,05	85 ± 5	30 : 1
(R)-100	3-OMe-Ph	(R)	5	6,31	2,16 ± 0,09	70 ± 5	
rac-100	3-OMe-Ph	rac	7	7,67	0,80 ± 0,14	70 ± 5	
(S)-101	4-OMe-Ph	(S)	7	7,62	0,85 ± 0,13	77 ± 5	17 : 1
(R)-101	4-OMe-Ph	(R)	6	6,38	2,09 ± 0,09	76 ± 3	
rac-101	4-OMe-Ph	rac	0	n.b.	n.b.	n.b.	

Tab. 4-15: enantiomerenreine Derivate (Schweinepulmonalarterie)

Die erzielten Resultate korrelieren gut mit denjenigen des Rattenfundus. Auch wenn die eudismischen Quotienten etwas niedriger liegen, so bleiben doch jeweils die (S)-Enantiomere die Eutomere. Sie weisen ungefähr um eine Zehnerpotenz höhere pEC₅₀-Werte auf als die entsprechenden Distomere.

Die potentesten gefundenen 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten sind (S)-1-Methyl-2-[5-(thiophen-2-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamin ((S)-111) und (S)-2-[5-(2-Methoxy-benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethylamin ((S)-99).

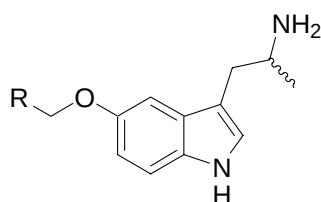


Beiden gemeinsam ist die räumliche Orientierung der α -Methyl-Gruppe am Chiralitätszentrum und die Existenz eines elektronenreichen aromatischen Restes, der über einen Methoxyspacer mit dem Indolgrundgerüst in Position 5 verbunden ist.

4.2 Selektivitätsuntersuchungen und 5-HT_{2A}-Rezeptordaten

Das Ziel der Arbeit bestand unter anderem darin, neue potente und auch selektive 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten zu finden. Dazu ist es jedoch nötig, neben der Potenz am 5-HT_{2B}-Rezeptor auch die Eigenschaften an anderen, nahe verwandten Rezeptorsubtypen zu charakterisieren. Besonders ins Auge fallen dabei der 5-HT_{2A}- und der 5-HT_{2C}-Rezeptor. Fast alle dargestellten Verbindungen wurden deshalb zwecks Gewinnung von Selektivitätsdaten auf ihr pharmakologisches Profil am 5-HT_{2A}-Rezeptor untersucht.

4.2.1 Razemische Arylmethoxy- α -methyltryptamine

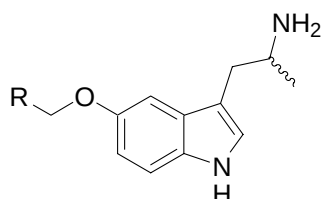


Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}			N
				pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	>100
111	2-Thienyl	7,48	107	5,45	1,65 $\pm$ 0,03	58 $\pm$ 1	6
112	3-Thienyl	7,18	37	5,61	1,49 $\pm$ 0,06	81 $\pm$ 5	4
99	2-OMe-Ph	7,15	15	5,97	1,13 $\pm$ 0,09	81 $\pm$ 4	4
100	3-OMe-Ph	6,70	8	5,81	1,29 $\pm$ 0,10	75 $\pm$ 3	5
101	4-OMe-Ph	6,30	12	5,22	1,88 $\pm$ 0,05	51 $\pm$ 2	4
113	2-Pyridyl	6,54	18	5,29	1,81 $\pm$ 0,08	49 $\pm$ 5	4
114	3-Pyridyl	6,48	18	5,22	1,88 $\pm$ 0,11	52 $\pm$ 3	4
115	4-Pyridyl	6,22	17	4,98	2,12 $\pm$ 0,04	29 $\pm$ 2	4
15	Ph	6,54	65	4,73	2,37 $\pm$ 0,09	32 $\pm$ 2	7
108	2-CF ₃ -Ph	6,08	19	4,81	2,29 $\pm$ 0,04	67 $\pm$ 1	5
109	3-CF ₃ -Ph	5,28	11	4,22	2,88 $\pm$ 0,08	39 $\pm$ 2	6
110	4-CF ₃ -Ph	5,95	3	5,42	1,68 $\pm$ 0,13	75 $\pm$ 1	6
105	2-F-Ph	6,95	76	5,07	2,03 $\pm$ 0,10	52 $\pm$ 8	4
106	3-F-Ph	6,51	34	4,98	2,12 $\pm$ 0,08	51 $\pm$ 7	4
107	4-F-Ph	6,42	30	4,95	2,15 $\pm$ 0,12	53 $\pm$ 3	5
102	2-Me-Ph	6,54	40	4,94	2,16 $\pm$ 0,05	59 $\pm$ 4	4
103	3-Me-Ph	6,30	54	4,57	2,53 $\pm$ 0,06	35 $\pm$ 4	4
104	4-Me-Ph	5,73	31	4,24	2,86 $\pm$ 0,05	38 $\pm$ 7	4

Tab. 4-16: Selektivitätsprofil verschiedener Arylmethoxy- α -methyltryptamine

Alle untersuchten Derivate sind schwache partielle Agonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptors. Die pEC₅₀-Werte reichen von 4,24 für das 4-Methylphenylderivat (**104**) bis zu 5,97 für das 2-Methoxyphenylderivat (**99**). Die 5-HT_{2A}-Potenz bleibt wie erwartet - teilweise sogar deutlich - hinter der 5-HT_{2B}-Potenz zurück, so dass sich eine Selektivität im Bereich von einer bis zwei Zehnerpotenzen errechnet. Der beste Wert stammt dabei von der Leitstruktur BW723C86 (**111**) mit 107.

Die ermittelten pharmakologischen Parameter für den 5-HT_{2A}-Rezeptor sollten in einem weiteren Testmodell untersucht werden. Dazu diente das Modell an der Koronararterie des Schweins.



Verb.	R	N	pD' ₂	pK _P oder pK _B	E _{max} ± SEM von 5-HT in Anwesenheit der Testsubstanz ^{a)}	E _{max} ± SEM Kontrolle ^{a)}
99	2-OMe-Ph	5	7,03 ± 0,09	---	12 ± 3	50 ± 8
100	3-OMe-Ph	6	6,87 ± 0,04	---	14 ± 2	48 ± 7
101	4-OMe-Ph	5	---	6,42 ± 0,10 ^{b)}	8 ± 1 ^{c)}	52 ± 9
108	2-CF ₃ -Ph	4	6,17 ± 0,04	---	23 ± 4	56 ± 8
109	3-CF ₃ -Ph	5	6,47 ± 0,20	---	17 ± 5	60 ± 5
110	4-CF ₃ -Ph	3	---	6,51 ± 0,18 ^{d)}	41 ± 7	59 ± 7

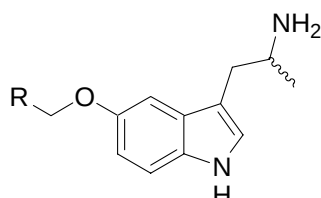
Tab. 4-17: 5-HT_{2A}-Experiment an der Schweinekoronararterie ^{a)}Kontraktion (% 50 mM KCl) ^{b)}pK_P ^{c)}E_{max} von **101**
^{d)} scheinbarer pK_B

Dabei ist festzustellen, dass in diesem Testsystem ausschließlich die Substanz **101** einen, wenn auch sehr schwach ausgeprägten, partiellen Agonismus zeigt. Die Derivate mit in *ortho*- oder *meta*-Stellung substituierten Phenylresten (**99**, **100** und **108**, **109**) führen zu einer ausgeprägten Depression des 5-HT vermittelten Maximaleffektes. Sie zeigen „insurmountable antagonism“.

Damit ist das Verhalten der Substanzen in zwei verschiedenen Testmodellen für 5-HT_{2A}-Rezeptoren stark unterschiedlich. Im Modell der Rattenschwanzarterie wird für alle untersuchten Derivate partieller Agonismus gefunden, im Modell der Schweinepulmonalarterie fast ausschließlich nichtkompetitiver Antagonismus mit einer Depression des Maximaleffektes. Die festgestellten Unterschiede sind durchaus dadurch erklärbar, dass es sich um verschiedene Gewebe handelt, die noch dazu von verschiedenen Spezies stammen.

Um Vergleichbarkeit der Werte untereinander zu gewährleisten, werden alle weiteren Substanzen für 5-HT_{2A}-Rezeptoren immer im Testmodell der Rattenschwanzarterie charakterisiert.

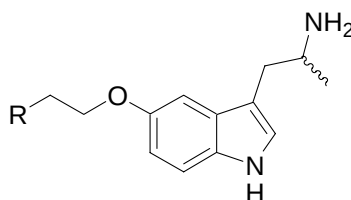
4.2.2 Weitere Derivate mit Variation im „westlichen“ Molekülteil



Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}				
				pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _P	N
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	---	>100
122	Allyl	7,26	3	6,79	0,31 ± 0,08	89 ± 6	---	4
123	Pentadienyl	6,91	5	6,19	0,91 ± 0,07	68 ± 4	---	4
15	Phenyl	6,54	65	4,73	2,37 ± 0,09	32 ± 2	---	7
121	Cyclohexyl	5,55	---	n.b.	n.b.	<10	5,47 ± 0,22	5

Tab. 4-18: Selektivitätsprofil verschiedener ringoffener π -Systeme und des Cyclohexyl-Derivates

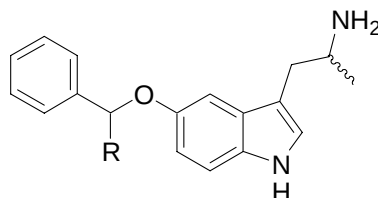
Die Reste mit ringoffenen π -Systemen, Allyl und Pentadienyl, führen zu recht potenten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, weshalb sie für 5-HT_{2B}-selektive Derivate keine Alternative darstellen können. Das Cyclohexyl-Derivat ist ein sehr schwacher partieller Agonist, mit einer intrinsischen Aktivität von weniger als 10%. Die Bestimmung eines pEC₅₀-Wertes war deshalb nicht möglich. Der pK_P-Wert liegt bei 5,47 ± 0,22.



Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}				
				pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _P	N
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	---	>100
118	Phenyl	5,92	5	5,23	1,87 ± 0,12	16 ± 4	6,48 ± 0,10	4
119	2-Thienyl	7,32	78	5,43	1,76 ± 0,13	22 ± 4	n.b.	4

Tab. 4-19: Selektivitätsprofil verschiedener Arylethoxytryptamine

Die beiden untersuchten Arylethoxyderivate zeigen partiellen Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die Selektivität ist für beide Derivate jedoch jeweils geringer als die der entsprechenden Arylmethoxyderivate (R = Phenyl: 5 vs. 65; R = 2-Thienyl: 78 vs. 107).

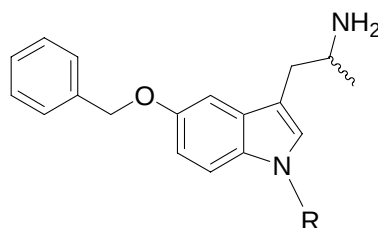


Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}			
				pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	>100
15	H	6,54	65	4,73	2,37 ± 0,09	32 ± 2	7
116	Me	6,46	155	4,27	2,83 ± 0,08	35 ± 5	5
117	Ph	6,00	4	5,35	1,75 ± 0,07	83 ± 5	4

Tab. 4-20: Selektivitätsprofil von im Methylenspacer weiter substituierten Verbindungen

Methylsubstitution des Spacers (**116**) führt zu einem sehr schwachen partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten. Da gleichzeitig die Verbindung recht potent am 5-HT_{2B}-Rezeptor ist, folgt daraus ein Selektivitätswert von größer 100.

Auffallend ist, dass die Diphenyl-Verbindung (**117**) fast vollen Agonismus und eine höhere 5-HT_{2A}-Potenz aufweist als die weniger substituierten Derivate (**116** bzw. **15**) in dieser Reihe. Die Selektivität ist deshalb nur noch sehr gering.



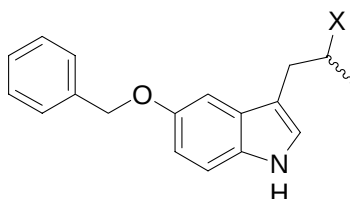
Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}			
				pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	N
5-HT	---	8,01	8	7,1	0	100	>100
15	H	6,54	65	4,73	2,37 ± 0,09	32 ± 2	7
138	Me	6,17	19	4,89	2,21 ± 0,17	19 ± 4	6

Tab. 4-21: Selektivitätsprofil der N1-methylierten Verbindung

Die N1-methylierte Verbindung verhält sich am 5-HT_{2A}-Rezeptor praktisch genau wie deren unmethyliertes Analogon. Die Selektivität liegt leicht darunter, aber in der selben Größenordnung. Statistisch signifikante Unterschiede treten nicht auf (P < 0,05).

4.2.3 Variation des basischen Teils

4.2.3.1 Substitution der Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe



Verb.	X	5-HT _{2B} pA ₂	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A} pA ₂	N
176	OH	5,51	2,6	5,10 ± 0,29	4

Tab. 4-22: Hydroxyl-Derivat

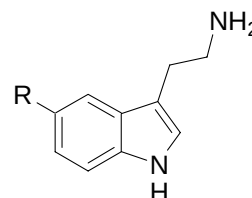
Erwartungsgemäß zeigt das Hydroxyl-Derivat (**176**) auch am 5-HT_{2A}-Rezeptor keine agonistischen Eigenschaften.

4.2.3.2 Sekundäre und tertiäre Amine

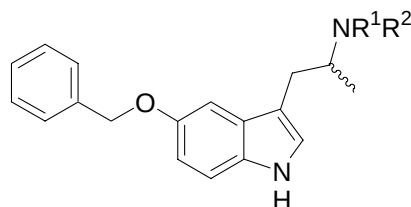
Ebersole *et al.*^[P37] und Lyon *et al.*^[P38] untersuchten systematisch den Einfluss einer Substitution des Amins von Tryptamin, Serotonin und 5-Methoxytryptamin.

In Bindungsstudien fanden sie für Tryptamin einen leichten Affinitätsanstieg durch Methylierung des Amin-Stickstoffs. Dimethylierung konnte die Affinität weiter steigern. Für Serotonin war der beobachtete Affinitätsgewinn durch die Überführung in sekundäre bzw. tertiäre Amine nicht vorhanden bzw. marginal. Bei 5-Methoxytryptamin waren im Vergleich zum primären Amin sogar geringere Affinitätswerte für die sekundären und tertiären Amine feststellbar.

	R	N-Me	N,N-diMe
Tryptamin	H	↑	↑
Serotonin	OH	⇒	⇒
5-Methoxytryptamin	OMe	↓	↓
5-Benzoyloxytryptamin	OPh	?	?

Tab. 4-23: 5-HT_{2A}-Affinität im Vergleich zu den entsprechenden prim. Aminen

In Analogie dazu sollten die 5-Benzoyloxy-Derivate ebenfalls einen Affinitätsverlust durch Methylierung bzw. Dimethylierung des Amin-Stickstoffs zeigen. Damit kann dann eine Selektivitätssteigerung zugunsten des 5-HT_{2B}-Rezeptors einher gehen.



Verb.	R ¹	R ²	5-HT _{2B}	5-HT _{2A}				
			pEC ₅₀ /pA ₂	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pK _p ± SEM	N
5-HT	H	H	8,01	7,10	0	100	---	>100
15	H	H	6,54	4,73	2,37 ± 0,09	32 ± 2	n.b.	7
146	Me	H	6,23	4,52	2,58 ± 0,10	27 ± 5	6,64 ± 0,04	4
139	Et	H	5,79	4,35	2,75 ± 0,09	22 ± 4	6,50 ± 0,13	4
140	Pr	H	5,50	---	---	0	5,84 ± 0,04	5
144	iPr	H	---/5,88	---	---	0	5,94 ± 0,09	4
141	Me	Me	5,72	---	---	0	6,46 ± 0,10	5
142	Et	Et	5,38	---	---	0	5,95 ± 0,06	4
143	Pr	Pr	---/6,16	---	---	0	5,89 ± 0,06	6

Tab. 4-24.: Selektivitätsprofil von sek. und tert. Aminen

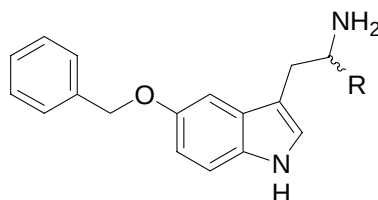
Der erwartete Verlust von 5-HT_{2A}-Potenz tritt ein. Ein Vergleich der pK_p-Werte zeigt einen Affinitätsverlust mit zunehmender Größe des Substituenten sowohl in der Serie der sekundären als auch der tertiären Amine.

Wie schon in Kapitel 4.1.8.2 berichtet, sind die 5-HT_{2B}-Rezeptordaten leider wenig erfreulich, so dass aus der Reihe der am Aminstickstoff substituierten Derivate keine potenten und selektiven Verbindungen erhalten werden konnten.

Auffällig ist die große Differenz der für die Substanzen **139** und **146** ermittelten pEC₅₀-Werte und der pK_p-Werte. Der Bestimmung beider Parameter lag jeweils ein anderes Versuchsdesign zu Grunde. Der pEC₅₀-Wert wird mittels eines Agonisten-Experimentes mit relativ kurzer Einwirkzeit der Substanzen zur Erreichung eines Plateaus des Effektes bestimmt. Zur Ermittlung des pK_p-Wertes wurde der partielle Agonist für 30 Minuten vorinkubiert und anschließend durch 5-HT vom Rezeptor verdrängt. Die unterschiedlich lange Einwirkzeit verbunden mit der Tatsache, dass es sich bei den getesteten Verbindungen um Razemate, also Substanzgemische bestehend aus den beiden Enantiomeren, handelt, könnte diese auf den ersten Blick etwas seltsamen Wertepaare erklären, wenn die Enantiomere eine deutlich unterschiedliche Kinetik aufweisen (s.a. Kapitel 4.2.6.2).

4.2.4 Veränderung des Substitutionsmusters der Seitenkette

4.2.4.1 Variation in α -Stellung

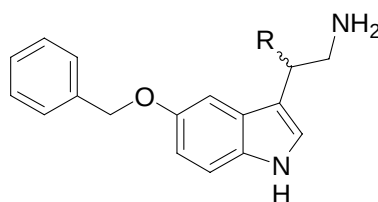


Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}			
				pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	N
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	>100
14	H	6,83	115	4,77	2,33 $\pm$ 0,07	26 $\pm$ 3	4
15	Me	6,54	65	4,73	2,37 $\pm$ 0,09	32 $\pm$ 2	7
128	Et	5,61	0,9	5,68	1,42 $\pm$ 0,15	51 $\pm$ 2	6
129	Ph	4,40	< 2	< 4,0	> 3,1	> 20	4

Tab. 4-25 : Selektivitätsprofil bei unterschiedlicher α -Substitution

Die systematische Suche nach einem Selektivitätsoptimum für den Substituenten in α -Stellung zur Aminogruppe ergab, dass ein Ethyl- (**128**) oder Phenylrest (**129**) zu sehr schlechten Ergebnissen führen. Die höchsten 5-HT_{2B}/5-HT_{2A} Selektivitätswerte sind mit einer Methylgruppe (**15**) oder ganz ohne Substitution (**14**) zu erzielen.

4.2.4.2 Variation in β -Stellung



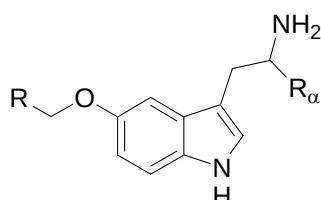
Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	5-HT _{2A}	
			pEC ₅₀ / pA ₂	N
5-HT	---	8,01	7,10	>100
14	H	6,83	4,77	4
132	Me	5,27	--- / 5,33 $\pm$ 0,15	4
136	Ph	4,88	--- / 5,46 $\pm$ 0,02	3

Tab. 4-26: 5-HT_{2A}-Rezeptordaten von β -substituierten Serotoninderivaten

Die beiden untersuchten β -substituierten Derivate zeigen keinen Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Die ermittelten pA₂-Werte liegen im Bereich von 5,4.

4.2.5 Intensive Untersuchungen zum Einfluss der α -Methyl-Gruppe

Wie in Kapitel 4.2.4.1 beschrieben, zeigen sowohl α -Methyl-5-benzyloxytryptamin (**15**) als auch 5-Benzyloxytryptamin (**14**) ein gutes Selektivitätsprofil hinsichtlich 5-HT_{2B} vs. 5-HT_{2A}. Es stellt sich die Frage, ob diese Struktur-Wirkungsbeziehung auch bei substituierten Derivaten oder Thiophen-Analoga von **15/14** gilt. Folgende Tabellen geben Auskunft über die erhaltenen Ergebnisse. Zunächst werden die in α -Stellung unsubstituierten Derivate untersucht und dann den α -methyl-substituierten gegenüber gestellt.



$R_\alpha = H$							
Verb.	R	5-HT _{2B} pEC ₅₀	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	5-HT _{2A}			
				pEC ₅₀	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$E_{max} \pm SEM$	N
5-HT	---	8,01	8	7,10	0	100	>100
90	2-Thienyl	6,70	14	5,56	$1,56 \pm 0,08$	85 ± 1	6
91	3-Thienyl	6,35	16	5,15	$1,95 \pm 0,08$	83 ± 3	4
78	2-OMe-Ph	6,46	3	5,94	$1,16 \pm 0,14$	55 ± 8	4
79	3-OMe-Ph	6,15	18	4,90	$2,20 \pm 0,14$	46 ± 6	4
80	4-OMe-Ph	6,88	11	5,83	$1,27 \pm 0,02$	87 ± 1	4
14	Ph	6,83	15	4,77	$2,33 \pm 0,07$	26 ± 3	4

Tab. 4-27: 5-HT_{2A}-Rezeptordaten von α -unsubstituierten Arylmethoxytryptaminen

Die Selektivität der α -unsubstituierten Arylmethoxytryptamine liegt bei fast allen Derivaten im Bereich von einer Zehnerpotenz. Allein das Phenylderivat (**14**) zeigt mit mehr als zwei Zehnerpotenzen Unterschied ein deutlich selektiveres Verhalten.

Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Selektivitätsdaten von unsubstituierten und α -methyl-substituierten Arylmethoxytryptaminen zeigt Tabelle 4-28.

	R_{α} = H		R_{α} = Me	
R	Verb.	Selektivität 5-HT_{2B}/5-HT_{2A}	Verb.	Selektivität 5-HT_{2B}/5-HT_{2A}
2-Thienyl	90	14	111	107
3-Thienyl	91	16	112	37
2-OMe-Ph	78	3	99	15
3-OMe-Ph	79	18	100	8
4-OMe-Ph	80	11	101	12
Ph	14	115	15	65

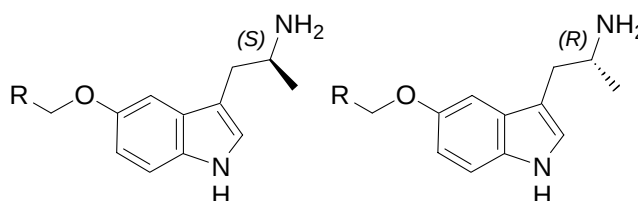
Tab. 4-28: Selektivitätsdaten von unsubstituierten und α -methyl-substituierten Arylmethoxytryptaminen

Bis auf zwei Ausnahmen (3-Methoxyphenyl und Phenyl) zeigen jeweils die α -methyl-substituierten Derivate die höhere Selektivität. In der Summe scheint die α -Methyl-Gruppe einen geringen Selektivitätsvorteil zu bieten, der beim 2-Thienyl-Derivat (**111** vs. **90**) am ausgeprägtesten ist.

4.2.6 Enantiomerenreine Derivate

4.2.6.1 Ergebnisse aus dem Testmodell der Rattenschwanzarterie

Bei Untersuchung der enantiomerenreinen Verbindungen zeigen sich große Unterschiede hinsichtlich der intrinsischen Aktivität von (*R*)- und (*S*)-Enantiomer. Während die Derivate der (*S*)-Reihe allesamt partielle Agonisten darstellen, handelt es sich bei den (*R*)-Enantiomeren ausschließlich um Antagonisten. Lediglich das der Vollständigkeit halber aufgeführte und in 5-Stellung unsubstituierte α -Methylserotonin zeigt bei beiden Enantiomeren Agonismus.



Verb.	R	(<i>R</i>)/(<i>S</i>)	<i>N</i>	pEC ₅₀	Δ pEC ₅₀ $\pm$ SEM	E _{max} $\pm$ SEM	pA ₂ $\pm$ SEM
5-HT	---	---	>100	7,10	0	100	
(<i>S</i>)- α -Me-5-HT	---	(<i>S</i>)	4	7,27	-0,17 $\pm$ 0,11	103 $\pm$ 4	
(<i>R</i>)- α -Me-5-HT	---	(<i>R</i>)	4	6,55	0,55 $\pm$ 0,06	89 $\pm$ 2	
(<i>S</i>)-15	Ph	(<i>S</i>)	5	5,10	2,00 $\pm$ 0,21	44 $\pm$ 8	
(<i>R</i>)-15	Ph	(<i>R</i>)	6	---	---	0	6,34 $\pm$ 0,10
rac-15	Ph	rac	7	4,73	2,37 $\pm$ 0,09	32 $\pm$ 2	
(<i>S</i>)-111	2-Thienyl	(<i>S</i>)	7	5,88	1,22 $\pm$ 0,10	81 $\pm$ 6	
(<i>R</i>)-111	2-Thienyl	(<i>R</i>)	6	---	---	0	6,35 $\pm$ 0,03
rac-111	2-Thienyl	rac	6	5,46	1,65 $\pm$ 0,03	58 $\pm$ 1	
(<i>S</i>)-112	3-Thienyl	(<i>S</i>)	5	5,56	1,54 $\pm$ 0,14	67 $\pm$ 7	
(<i>R</i>)-112	3-Thienyl	(<i>R</i>)	4	---	---	0	6,45 $\pm$ 0,05
rac-112	3-Thienyl	rac	4	5,61	1,49 $\pm$ 0,06	81 $\pm$ 5	
(<i>S</i>)-99	2-OMe-Ph	(<i>S</i>)	6	6,52	0,58 $\pm$ 0,13	63 $\pm$ 1	
(<i>R</i>)-99	2-OMe-Ph	(<i>R</i>)	30	---	---	0	6,58 $\pm$ 0,04 ^{a)}
rac-99	2-OMe-Ph	rac	4	5,97	1,13 $\pm$ 0,09	70 $\pm$ 4	
(<i>S</i>)-100	3-OMe-Ph	(<i>S</i>)	8	5,92	1,18 $\pm$ 0,11	56 $\pm$ 3	
(<i>R</i>)-100	3-OMe-Ph	(<i>R</i>)	7	---	---	0	6,84 $\pm$ 0,09
rac-100	3-OMe-Ph	rac	5	5,81	1,29 $\pm$ 0,10	75 $\pm$ 3	
(<i>S</i>)-101	4-OMe-Ph	(<i>S</i>)	7	5,38	1,72 $\pm$ 0,11	56 $\pm$ 4	
(<i>R</i>)-101	4-OMe-Ph	(<i>R</i>)	5	---	---	0	6,73 $\pm$ 0,10
rac-101	4-OMe-Ph	rac	4	5,22	1,88 $\pm$ 0,05	51 $\pm$ 2	

Tab. 4-29: 5-HT_{2A}-Daten Rattenschwanzarterie ^{a)} ermittelt mittels Schild-Regressionsanalyse

Abbildung 4-1 zeigt die Ermittlung des pA_2 -Wert von **(R)-99**. Für diese Verbindung erfolgte dies beispielhaft für alle Derivate der (R)-Reihe mittels *Schild*-Regressionsanalyse.

Die Potenzen der (R)-Enantiomere der verschiedenen Derivate variieren nur marginal. Die agonistisch wirksamen (S)-Enantiomere hingegen weisen pEC_{50} -Werte im Bereich zwischen 5,38 (**(S)-101**) und 6,52 (**(S)-99**) auf.

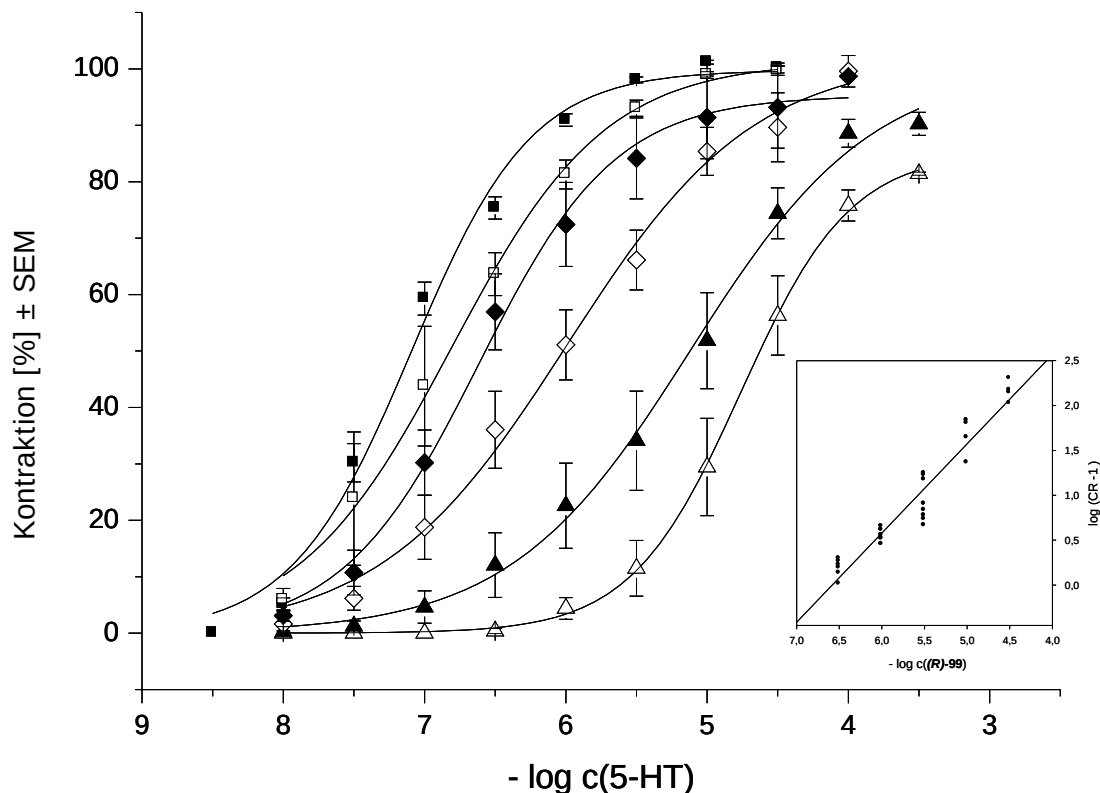


Abb. 4-1: Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT an isolierten Ringen der Rattenschwanzarterie in Abwesenheit (■, $N = 30$, $E_{\max} = 100 \pm 1\%$) und in Anwesenheit von **(R)-99** [$\mu\text{mol/l}$]: 0,3 (□, $N = 6$, $E_{\max} = 100 \pm 1\%$), 1 (◆, $N = 6$, $E_{\max} = 99 \pm 1\%$), 3 (◇, $N = 6$, $E_{\max} = 100 \pm 1\%$), 10 (▲, $N = 6$, $E_{\max} = 90 \pm 2\%$), 31 (△, $N = 6$, $E_{\max} = 81 \pm 1\%$). Eingebettete Abbildung: *Schild*-Plot: $pA_2 = 6,58 \pm 0,04$, Steigung 1 ($0,99 \pm 0,05$, $N = 30$).

4.2.6.2 Diskussion der Meßergebnisse

In den nächsten Zeilen soll das Rezeptorverhalten eines Razemates aufgrund der Kenntnis der Parameter seiner beiden Enantiomeren abgeleitet werden. Da für die Verbindung **(R)/(S)-99** die größte Wertezahl vorlag, wurde dieses Substanzpaar beispielhaft ausgewählt. In Abbildung 4-2 sind zunächst die gemessenen Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT und **(S)-99** dargestellt. Das (R)-Enantiomer **(R)-99** ist, wie schon beschrieben, ein Antagonist mit einem pA_2 -Wert von 6,58. Um das Verhalten des Razemates, d.h. gleichzeitige Anwesenheit des Antagonisten aus der (R)-Reihe und des Agonisten aus der (S)-Reihe, theoretisch simulieren zu können, wurden in das Diagramm fünf weitere KWK eingefügt. Diese zeigen das Verhalten von **(S)-99** in Gegenwart von steigenden Konzentrationen des

Antagonisten **(R)-99**. Diese Kurven wurden gemäß der Gleichung für kompetitive Antagonisten $pA_2 = -\log(B) + \log(CR - 1)$ berechnet.

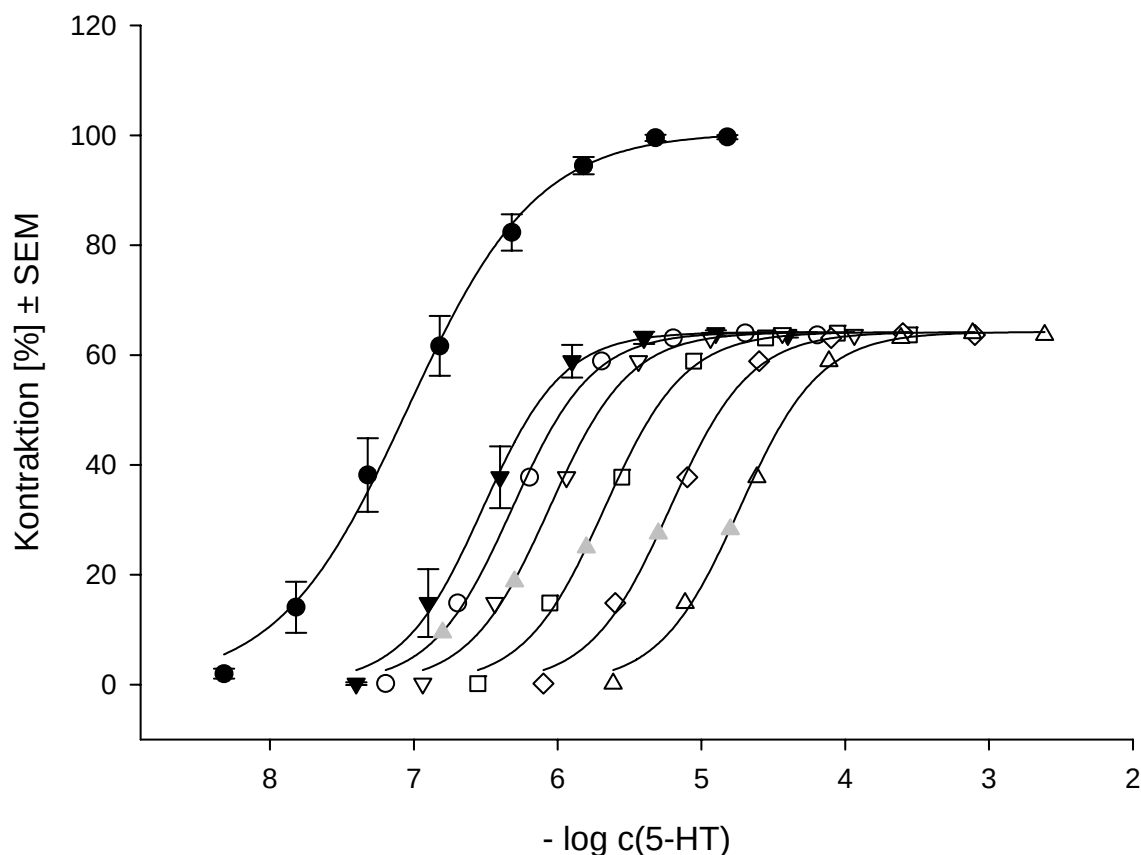


Abb. 4-2: Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 5-HT (●, $N = 6$) und **(S)-99** (▼, $N = 6$, $E_{\max} = 63 \pm 1\%$) an der isolierten Rattenschwanzarterie und simulierte Kurven für **(S)-99** in Anwesenheit von **(R)-99** [$\mu\text{mol/l}$]: 0,15 (○), 0,5 (▽), 1,5 (□), 5 (◇), 15 (△).

Aus der Kurve ○ (in Gegenwart von 0,15 μM **(R)-99**) kann dann bei einer Konzentration von 0,15 μM **(S)-99** die theoretische Kontraktion von 0,3 μM des Razemates **rac-99** (0,15 μM **(R)-99** + 0,15 μM **(S)-99** = 0,3 μM **rac-99**) entnommen werden. Diese beträgt 9,5%. Für alle weiteren Konzentrationen wird nach demselben Schema verfahren. Die entsprechenden Stellen sind in der Abbildung durch graue Dreiecke (▲) gekennzeichnet. Die so bei fünf verschiedenen Konzentrationen ermittelten, mutmaßlichen kontraktile Effekte des Razemates werden in ein weiteres Diagramm eingetragen, dann wird eine KWK erstellt. Diese ist in Abbildung 4-3 zusammen mit den tatsächlich gemessenen Daten dargestellt.

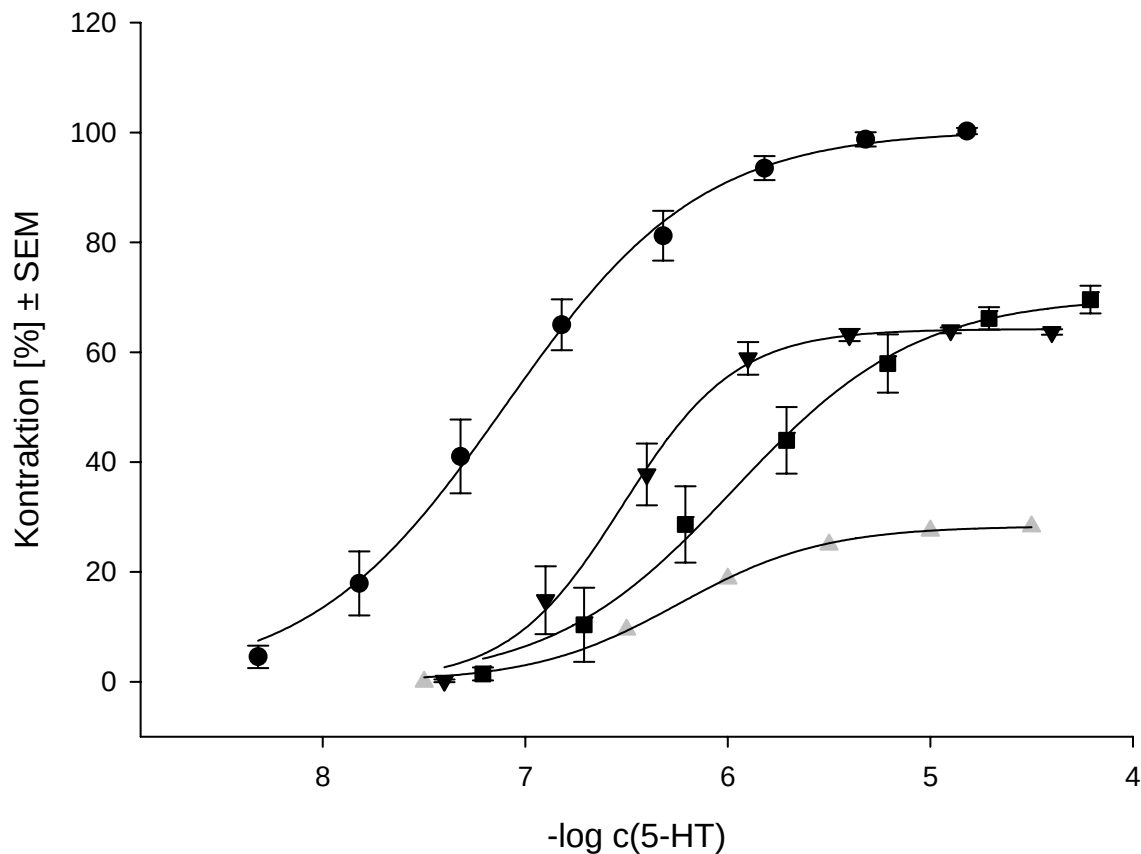


Abb. 4-3: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT (●, $N = 6$), (S)-99 (▼, $N = 6$, $E_{\max} = 63 \pm 1\%$), rac-99 (■), sowie der berechneten KWK für rac-99 (▲).

Vergleicht man die so berechnete Kurve (▲) mit der tatsächlich für das Razemat gemessenen Kurve (■), so ergeben sich doch erhebliche Unterschiede:

- Die pEC_{50} -Werte betragen 5,97 für die tatsächlich gemessenen Daten bzw. 6,24 für die simulierte Kurve. Im Rahmen der Messgenauigkeit erscheint diese Abweichung jedoch durchaus vertretbar.
- Weitaus ausgeprägter ist hingegen der Unterschied der $E_{\max}$ -Werte. Während die tatsächlich gemessene Substanz einen Wert von 70% erreicht, beträgt dieser in der Simulation nur 28%.

Diese doch beträchtliche Abweichung könnte ihre Ursache in der unterschiedlichen Kinetik beider Enantiomere haben. Bei der Berechnung geht man bei jeder betrachteten Konzentration von einer vollständigen Einstellung des Gleichgewichts zwischen dem Rezeptorprotein und den beiden Enantiomeren auf der einen Seite und den Rezeptor-Ligand-Komplexen auf der anderen Seite aus. Aus Zugabe der Reinsubstanz des (S)-Enantiomers ist bekannt, dass dessen agonistischer Effekt unverzüglich nach Zugabe auftritt (Inkubationszeit jeder Konzentration ca. 3 Minuten). Ob die vorausgesetzte Gleichgewichtseinstellung in der Praxis so erzielbar ist bleibt fraglich, da durch Zugabe des

Razemates sowohl Agonist als auch Antagonist gleichzeitig in die Messlösung gegeben werden. Wenn die Kinetik des Antagonisten nun aber sehr langsam ist, benötigt man eine recht lange Zeit zur Einstellung des Rezeptor-Antagonist-Gleichgewichts. Somit ist durchaus zu erwarten, dass der agonistische den antagonistischen Effekt deutlich dominiert und deshalb die resultierende KWK der des agonistischen (S)-Enantiomers sehr stark ähnelt. Diese sollte dann um 0,3 log Einheiten (Faktor 2) rechtsverschoben sein, da das agonistische Agens im Razemat nur die Hälfte der Menge ausmacht. Die zweite Hälfte – also der Antagonist – kommt durch seine sehr langsame Kinetik während der Messung des Razemates nicht zur Geltung. Tatsächlich ist dies so ähnlich zu beobachten; die Kurve des Razemates (■) erreicht praktisch dasselbe Maximum wie die des (S)-Enantiomers (▼) und ist nach rechts verschoben. Allerdings ist die Steigung der Kurve des Razemates etwas geringer, was auf einen Einfluss des antagonistisch wirksamen (R)-Enantiomers zurückzuführen ist. Die berechneten Werte (▲) ergeben für das Razemat jedoch noch eine deutlich flachere Kurve.

Dieselbe kinetische Ursache könnte auch der schon in Kapitel 4.2.3.2 angesprochenen deutlichen Divergenzen der pEC₅₀- und pK_P-Werte von sekundären Aminen zugrunde liegen.

Verb.	pEC ₅₀	pK _P ± SEM
146	4,52	6,64 ± 0,04
139	4,35	6,50 ± 0,13

Tab. 4-30: Divergenzen von pEC₅₀ und pK_P-Werten

Auch dort wurden Razemate untersucht. Zur Ermittlung der beiden pharmakologischen Parameter dienten unterschiedliche Versuchsbedingungen. Der Bestimmung des pEC₅₀-Wertes lag ein

Agonisten-Experiment zugrunde, mit damit verbundener kurzer Einwirkzeit der Testsubstanz, da der kontraktile Effekt sofort nach Substanzzugabe ermittelbar ist. Für die Gewinnung des pK_P-Wertes wurde die Testsubstanz jedoch für 30 Minuten vorinkubiert und anschließend durch steigende Konzentrationen an Serotonin vom Rezeptor verdrängt. Geht man nun davon aus, dass die Razemate der untersuchten sekundären Amine ebenfalls aus einer agonistischen und einer antagonistischen Komponente bestehen, so könnte eine sehr langsame Kinetik des Antagonisten ebenfalls die Unterschiede der beiden gemessenen pharmakologischen Parameter erklären.

4.2.6.3 Ergebnisse aus dem Testmodell der Schweinekoronararterie

Darüber hinaus wurden mit dem Substanztrio **rac-99**, **(S)-99**, **(R)-99** die 5-HT_{2A}-Rezeptoreigenschaften in einem anderen Testsystem, dem der Schweinekoronararterie, untersucht.

Die ermittelten Daten sind in Tabelle 4-31 gezeigt.

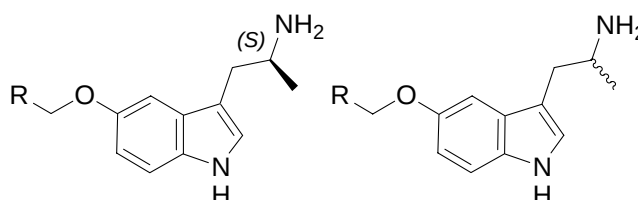
Verb.	R	(R)/(S)	N	pD' ₂	E _{max} ± SEM in Anwesenheit der Testsubstanz ^{a)}	E _{max} ± SEM Kontrolle ^{a)}
(S)-99	2-OMe-Ph	(S)	6	6,93 ± 0,13	16 ± 2	45 ± 6
(R)-99	2-OMe-Ph	(R)	5	6,06 ± 0,12	19 ± 3	40 ± 4
rac-99	2-OMe-Ph	rac	5	7,03 ± 0,09	12 ± 3	50 ± 8

Tab. 4-31: 5-HT_{2A}-Daten Schweinekoronararterie ^{a)} Kontraktion (% 50 mM KCl)

Alle drei Substanzen erweisen sich als nichtkompetitive Antagonisten. Das **(S)**-Enantiomer stellt das Eutomer dar.

4.2.6.4 5-HT_{2B}/5-HT_{2A}-Selektivität

Ein Vergleich der 5-HT_{2B}/5-HT_{2A}-Selektivitätsdaten der **(S)**-Enantiomere mit denen der Razemate zeigt praktisch keine Unterschiede auf. Die Selektivität liegt jeweils im Bereich von 1 - 2 Zehnerpotenzen.



R	Verb.	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}	Verb.	Selektivität 5-HT _{2B} /5-HT _{2A}
Ph	(S)-15	98	rac-15	65
2-OMe-Ph	(S)-99	15	rac-99	15
3-OMe-Ph	(S)-100	10	rac-100	8
4-OMe-Ph	(S)-101	19	rac-101	12
2-Thienyl	(S)-111	52	rac-111	107
3-Thienyl	(S)-112	51	rac-112	37

Tab. 4-32: Selektivitätsvergleich **(S)**-Enantiomere und Razemate

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten neue Derivate aus der Reihe der Arylmethoxytryptamine hergestellt werden und auf ihre Wirkung mittels *in-vitro* pharmakologischer Testmodelle an Serotonin-Rezeptoren getestet werden. Dies geschah für 5-HT_{2B}-Rezeptoren anhand der Testmodelle von Rattenfundus und Schweinepulmonalarterie. Für 5-HT_{2A}-Rezeptoren kamen sowohl die Rattenschwanzarterie als auch die Schweinekoronararterie zum Einsatz. Dadurch ist für jede *Spezies* eine zuverlässige Selektivitätsbestimmung möglich.

Als Leitstruktur für die Darstellung möglichst potenter und selektiver 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten diente **BW723C86**. Dabei handelt es sich um den zur Zeit am weitesten verbreiteten 5-HT_{2B}-Rezeptoragonisten in der experimentellen Pharmakologie. Die Substanz zeichnet sich einerseits durch hohe 5-HT_{2B}-Potenz, andererseits durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Selektivität gegenüber anderen Serotonin-Rezeptorsubtypen aus. Chemisch betrachtet ist **BW723C86** ein Serotonin-Derivat, welches in 5-Position des Indols mit Thienylmethoxy substituiert und in der Seitenkette in α -Stellung methyliert ist. Dadurch wird die Substanz chiral. Über das pharmakologische Profil der Enantiomere ist bislang nichts bekannt. Dies sollte ebenfalls untersucht werden.

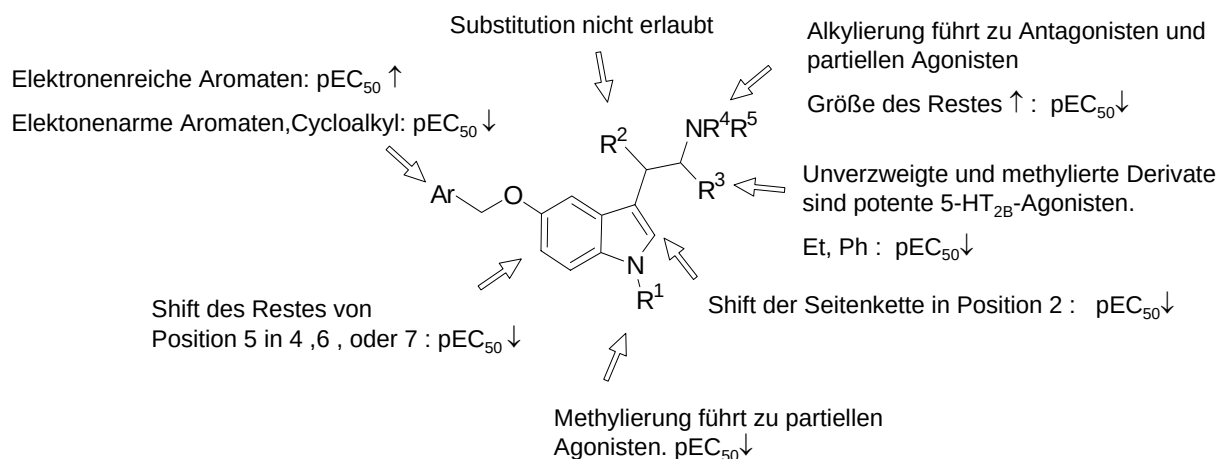
Um für eine enantiomerenreine Darstellung lohnende Zielstrukturen zu ermitteln, wurde das razemische Molekül zunächst einer Strukturoptimierung unterzogen, wobei der Arylmethoxy-Teil im Mittelpunkt der Untersuchungen stand. Das Augenmerk richtete sich dabei zunächst auf den Arylrest. Zur Darstellung gelangten elektronenreiche und elektronenarme Aromaten mit unterschiedlichem Substitutionsmuster. Ferner wurde der Arylrest auch durch ringoffene π -Systeme und Cycloalkane ersetzt. Die Synthese erfolgt ausgehend von kommerziell erhältlichem 5-Benzoyloxyindol in sieben Stufen. Die Seitenkette wird über *Vilsmeier-Formylierung*, *Henry-Reaktion* und anschließende Reduktion eingeführt. Nach dem Schützen des Amins, Abspalten der 5-Benzoyloxygruppe, Ankoppeln des gewünschten Restes und Entschützen des Amins erhält man schließlich die entsprechend substituierten razemischen Zielverbindungen. Deren *in-vitro* pharmakologische Testung ergab, dass der elektronenreiche Aromat Thiophen und das 2-Methoxyphenyl besonders geeignete Arylreste in Hinblick auf 5-HT_{2B}-Potenz darstellen. Elektronenarme aromatische Reste, wie Pyridyl oder Trifluormethylphenyl, und auch der aliphatische Cyclohexylrest zeigen einen deutlichen Abfall in der Potenz.

Eine Verlängerung des Methoxyspacers, der die beiden aromatischen Teile des Moleküls verbindet, brachte ebenfalls einen deutlichen Abfall in der Potenz der Verbindungen mit sich. Auch ein Shift der gesamten Arylmethoxygruppe in die Positionen 4, 6 oder 7 des Indols wirkten sich sehr negativ auf den 5-HT_{2B}-Rezeptoragonismus aus.

Die Seitenkette war ebenfalls Bestandteil intensiver Strukturoptimierungsversuche. Zunächst wurde eine Ankopplung der unveränderten Seitenkette über die 2-Position des Indols untersucht. Dazu musste die Syntheseroute verändert werden. Nach Schützen des Indol-Stickstoffs mit der Phenylsulfonylgruppe ist die 2-Stellung des Indols mittels Lithiierung zugänglich. Ankopplung von Propylenoxid führte zur 2-Hydroxypropyl-Zwischenverbindung, die nach *Mitsunobu* in das Phthalimid überführt werden kann. Hydrazinolyse und Entfernung der Schutzgruppe ergaben schließlich die Zielverbindung. Diese ist am 5-HT_{2B}-Rezeptor praktisch unwirksam. Nachdem sich also die 3-Stellung als besserer Verknüpfungspunkt herausstellte, sollten weitere Derivate dieser Reihe dargestellt werden. Sekundäre und tertiäre Amine wurden mittels reduktiver Aminierung synthetisiert. Diese ergaben ebenfalls ausnahmslos einen (deutlichen) Abfall in der 5-HT_{2B}-Potenz.

Auch die Testung zahlreicher Derivate mit neuem Substitutionsmuster in α - und β -Stellung brachte keine neuen potenten Verbindungen. Sowohl β -Methyl- als auch β -Phenyl-Substitution führten zu partiellen Agonisten mit deutlich geringerer Potenz. In α -Stellung sind die unverzweigten und methylierten Derivate etwa äquipotent, während Ethyl- und Phenylreste nicht toleriert werden.

Methylierung am Indol-Stickstoff scheint zu einer leicht schwächer wirksamen Verbindung zu führen.



Es bleibt daher festzuhalten, dass der „westliche“ Teil des Moleküls bevorzugt aus einem elektronenreichen Aromaten bestehen sollte, der über einen Methoxyspacer in 5-Stellung an das Indolgrundgerüst gekoppelt ist. Die Seitenkette muss in 3-Stellung des Indols eingeführt werden und sollte am Ende eine primäre Aminogruppe tragen. In α -Stellung wird eine Methylgruppe toleriert.

Um Aussagen über den Einfluss der Chiralität verursachenden α -Methyl-Gruppe auf die Rezeptor-Ligand- Wechselwirkung vornehmen zu können, sind enantiomerenreine Liganden nötig.

Der synthetische Zugang erfolgte über eine Razematspaltung mittels Kristallisation diastereomerer Salze auf der zentralen Zwischenstufe des 2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylamins. Salzbildung mit Ditoluoylweinsäure und mehrfache Umkristallisation ergaben schließlich einen Enantiomerenüberschuß von $ee > 99\%$. In chromatographischen und ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte auf keiner Synthesestufe eine Verunreinigung mit dem jeweiligen optischen Antipoden detektiert werden.

Die organopharmakologische Untersuchung am 5-HT_{2B}-Rezeptor des Rattenfundus ergab eudismische Quotienten bis zu 178 : 1, wobei die (S)-Enantiomere jeweils die Eutomere darstellen. Die Stereoselektivität des Rezeptors scheint in diesem Bereich recht groß zu sein. Die Untersuchungen im Testmodell der Schweinepulmonalarterie bestätigten die Resultate. Auch hier wurden die (S)-Enantiomere als Eutomere identifiziert. Die eudismischen Quotienten waren im Bereich von einer Zehnerpotenz.

Alle dargestellten Verbindungen wurden auch hinsichtlich ihrer Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren untersucht. Diese beträgt für fast alle Substanzen ungefähr eine log-Einheit. Nur wenige Derivate weisen eine bedeutend höhere Selektivität auf. Dazu gehören beispielsweise die razemische Leitstruktur **BW723C86** oder auch das 1-Phenylethoxyderivat **116**. Es wurden hier Werte von 107 bzw. 165 gefunden, d.h. die Verbindung zeigen 107 bzw. 165mal höhere Potenz an 5-HT_{2B}-Rezeptoren als an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Alle untersuchten (S)-Enantiomere liegen hinsichtlich ihrer Selektivität im selben Bereich wie die jeweiligen Razemate. Die (R)-Enantiomere zeigten überraschenderweise kompetitiven Antagonismus an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Trockene Lösemittel wurden durch Versetzen des entsprechenden Lösemittels in p.a.-Qualität mit Molekularsieb 4 Å gewonnen oder frisch destilliert.

Alle Reaktionen mit trockenen Lösemitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben (acetongespült, 100 °C über mehrere Stunden) durchgeführt.

Zweiphasenextraktionen erfolgten im Scheidetrichter passender Größe.

Angaben zu Lösungen erfolgen in Massenprozent (% m/m), die zu Mischungen von Flüssigkeiten in Volumenprozent (% V/V).

Alle für die Synthese verwendeten Substanzen wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Merck, Lancaster / Alfa Asar, Sigma oder Maybridge bezogen.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunkt-Messgerät Büchi Melting Point B-545 ermittelt. Es handelt sich um korrigierte Werte.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Zentrale Analytik – Elementaranalyse der Universität Regensburg mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt.

¹H-NMR-Spektroskopie

Die Messungen wurden mit einem Avance 300- bzw. 600-Spektrometer von Bruker, Rheinstetten, Deutschland bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel wurden DMSO-d₆, CDCl₃, MeOD-d₄, als interner Standard TMS verwendet. Eine exakte Zuordnung der Protonen wurde nur dann durchgeführt, wenn die Struktur zusätzlich mittels COSY o.ä. Methoden verifiziert wurde.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI- und CI-Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan MAT SSQ 710 A, die der ESI-Massenspektren mit einem ThermoQuest Finnigan TSQ 7000 und die der hochauflösenden PI-EIMS-Spektren mit einem Finnigan MAT 95 der Fa. Finnigan, Bremen, Deutschland.

Dünnschichtchromatographie

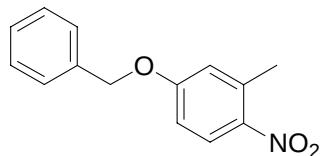
Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F254-Folien der Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland verwendet. Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel Geduran SI 120 (Merck, Darmstadt) verwendet.

Drehwerte

Die Drehwinkel der optisch aktiven Verbindungen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 241 Polarimeter bei Raumtemperatur und 589 nm (D-Linien Natrium) bestimmt.

6.2 Synthese und analytische Daten der dargestellten Verbindungen

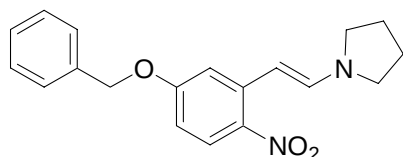
4-Benzyloxy-2-methyl-1-nitrobenzen (2)



3,0 g (130 mmol) Natrium werden in 200 ml EtOH abs. gelöst. Dazu werden zunächst 20 g (130 mmol) 4-Hydroxy-2-methyl-1-nitrobenzen gegeben, 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit 16,6 g (131 mmol) Benzylchlorid versetzt und 12 h refluxiert. Die Suspension wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, in Ether aufgenommen und mit 2 N NaOH Lösung gewaschen. Die Etherphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute:	26,5 g (109 mmol)	farbloser Feststoff	84 % d. Th.
Smp:	69 - 70 °C		
C₁₄H₁₃NO₃	M = 243,26 g/mol		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 243 M ⁺ (6); 91 (60)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,44 - 6,85 (m, 8H, ArH); 5,20 (s, 2H, CH ₂); 2,63 (s, 3H, CH ₃)		
HR-MS:	ber.: 243,0895	gef.: 243,0895	

1-[2-(5-Benzyloxy-2-nitrophenyl)vinyl]pyrrolidin (3)

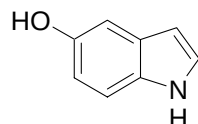


9,7 g (40 mmol) **2**, 14,3 g (120 mmol) *N,N*-Dimethylformamid/dimethylacetal und 3,1 g (44 mmol) Pyrrolidin werden in 150 ml DMF für 3 h refluxiert. Die dabei entstehende tiefrote Lösung wird anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und mehrere Tage im Hochvakuum getrocknet. Der entstehende tiefrote Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	11,2 g (34,5 mmol)	roter Feststoff	86 % d. Th.
C₁₉H₂₀N₂O₃	M = 324,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 324 M ⁺ (8); 91 (100)		

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,88 - 7,19 (m, 8H, ArH); 6,63 (m, 1H, VinylH); 5,89 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, VinylH); 5,20 (s, 2H, OCH_2); 2,91 (m, 4H, NCH_2); 1,88 (m, 4H, CH_2)

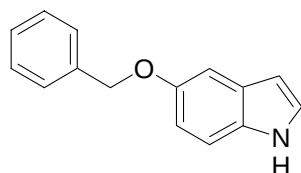
5-Hydroxy-1H-indol (4)



Die gesamte Menge **3** wird in 200 ml THF/MeOH 1:1 gelöst und mit 2 g Ammoniumformiat sowie 0,2 g Pd/C (10%) versetzt. Die Suspension wird refluxiert. Es wird solange abwechselnd immer wieder Ammoniumformiat und Pd/C (10%) zugegeben bis mittels Dünnschichtchromatographie (FM: EtOAc + PE = 1 + 2) kein Edukt mehr detektierbar ist. Es wird über Celite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 2). Umkristallisation aus Toluol/PE liefert farblose Kristalle.

Ausbeute:	3,6 g (27 mmol)	farblose Kristalle	68 % d. Th.
Smp:	107 - 109 °C		
$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$	M = 133,15 g/mol		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 133 M^{++} (100); 105 (23)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,74 (br s, 1H, NH); 8,58 (s, 1H, OH); 7,21 - 6,22 (m, 5H, ArH)		
CHN:	ber.:	C 72,16	H 5,30 N 10,52
	gef.:	C 72,11	H 5,40 N 10,40

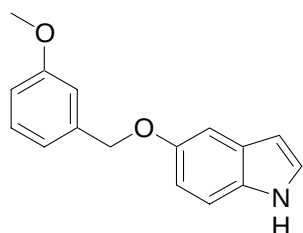
5-Benzoyloxy-1H-indol (5)



Die gesamte Menge **3** wird in 200 ml THF/MeOH 1:1 gelöst und mit 5 g Raney-Nickel-Suspension in Wasser (Fluka ArtNr.:83440) sowie 5 ml (100 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird refluxiert. Es werden nach 30 min und nach 1 h jeweils nochmal 5 ml (100 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben. Die Mischung wird solange refluxiert, bis mittels Dünnschichtchromatographie (FM: CH_2Cl_2) kein Edukt mehr detektierbar ist. Es wird über Celite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: CH_2Cl_2). Umkristallisation aus Toluol/PE liefert farblose Kristalle.

Ausbeute:	4,4 g (19,7 mmol)	farblose Kristalle	57 % d. Th.
Smp:	102 - 104 °C		
C₁₅H₁₃NO	M = 223,10 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 223 M ⁺⁺ (82); 132 (100); 91 (90)		
¹H-NMR (DMSO):	10,95 (br s, 1H, NH); 7,49 - 7,14 (m, 8H, ArH); 6,83 (m, 1H, ArH); 6,35 (m, 1H, ArH); 5,09 (s, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 80,69 H 5,87 N 6,27	
	gef.:	C 80,95 H 5,79 N 5,96	

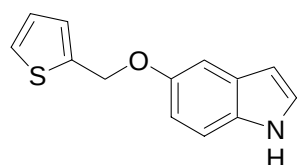
5-(3-Methoxy-benzyloxy)-1*H*-indol (6)



1,0 g (7,5 mmol) **4** werden in 30 ml wasserfreiem THF gelöst und langsam und unter Eiskühlung mit 0,34 g (8,5 mmol) NaH Suspension (60%) versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 2,3 g (15 mmol) 3-Methoxy-benzylchlorid hinzugegeben und 18 h refluxiert. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 2).

Ausbeute:	1,2 g (4,7 mmol)	farbloses Öl	63 % d. Th.
C₁₆H₁₅NO₂	M = 253,30 g/mol		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,05 (br s, 1H, NH); 7,32 - 6,46 (m, 9H, ArH); 5,09 (s, 2H, CH ₂); 3,80 (s, 3H, CH ₃)		

5-(2-Thienylmethoxy)-1*H*-indol (7)

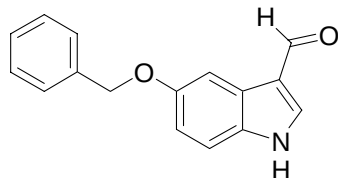


Die Darstellung erfolgt wie bei **6** beschrieben [1,0 g (7,5 mmol) **4** + 30 ml THF + 0,34 g (8,5 mmol) NaH Suspension (60%) + 2,0 g (15 mmol) **21**].

Die Verbindung ist sehr instabil und wird sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute:	0,85 g (3,7 mmol)	hellbraunes Öl	49 % d. Th.
C₁₃H₁₁NOS	M = 229,30 g/mol		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,07 (br s, 1H, NH); 7,36 - 6,49 (m, 8H, ArH); 5,26 (s, 2H, CH ₂)		

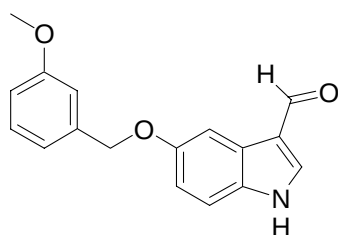
5-Benzylloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**8**)



Zu 20 ml wasserfreiem DMF werden unter Eiskühlung 6,75 g POCl₃ (44 mmol) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Anschließend wird bei 0°C noch 1 h gerührt. Zu dieser Lösung wird ebenfalls unter Eiskühlung eine Lösung von 8,94 g (40 mmol) 5-Benzylloxy-1*H*-indol (**5**) in 50 ml DMF zugetropft. Anschließend wird 1 h bei 35°C gerührt. Diese Lösung wird auf eine Mischung aus 25 g Eis und 50 g Wasser gegossen und mit 80 ml 32%iger NaOH alkalisiert. Die entstehende Suspension wird kurz aufgekocht und danach langsam auf 5°C abgekühlt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und aus 200 ml einer Mischung aus DMF und Wasser im Verhältnis 4:1 umkristallisiert und über Nacht im Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute:	9,9 g (39,4 mmol)	hellgelber Feststoff	99 % d. Th.
Smp:	241 - 242 °C		
C₁₆H₁₃NO₂	M = 251,28 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 269,0 [M+NH ₄] ⁺ (67); 252,0 [MH] ⁺ (100)		
¹H-NMR (DMSO):	11,99 (br s, 1H, NH); 9,89 (s, 1H, CHO); 8,21 - 6,95 (m, 9H); 5,13 (s, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 76,48	H 5,21
	gef.:	C 76,63	H 5,26

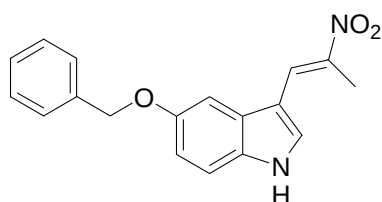
5-(3-Methoxy-benzylloxy)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**9**)



Die Darstellung erfolgt wie bei **8** beschrieben [0,68 g (4,4 mmol) POCl₃ + 1,0 g (4,0 mmol) **6**].

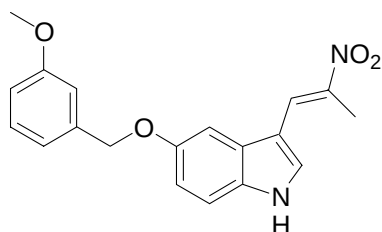
Ausbeute:	1,0 g (3,6 mmol)	hellgelber Feststoff	90 % d. Th.
Smp:	163 °C		
C₁₇H₁₅NO₃	M = 281,31 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 281 M ⁺ (38); 121 (100); 91 (17)		
¹H-NMR (DMSO):	12,03 (br s, 1H, NH); 9,89 (s, 1H, CHO); 8,22 - 6,87 (m, 8H); 5,11 (s, 2H, CH ₂); 3,77 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 70,33 H 5,55 N 4,82	(C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ • 0,5 H ₂ O)
	gef.:	C 70,27 H 5,76 N 4,77	

5-Benzoyloxy-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1H-indol (11)



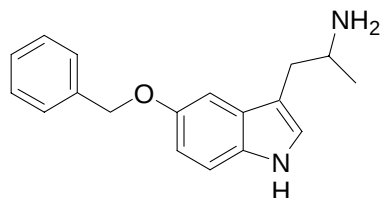
Es werden 10,1 g (40 mmol) **8** in 200 ml Toluol suspendiert und 50 ml Nitroethan (0,69 mol) zugegeben. Als Base dienen 5,39 g Ammoniumacetat (70 mmol). Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluss erhitzt. Entstehendes Wasser wird mittels eines Wasserabscheiders aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Die Farbe des Ansatzes wechselt von anfänglich hellgelb über dunkelgelb zu einer klaren, rotbraunen Lösung. Der Reaktionsverlauf wird über Dünnschichtchromatographie beobachtet (FM: EtOAc + PE = 1 + 1). Nach Beendigung der Reaktion wird das Produkt über Nacht bei -20°C ausgefällt und aus 400 ml EtOH umkristallisiert.

Ausbeute:	9,91 g (32 mmol)	rote Kristalle	80 % d. Th.
Smp:	194 - 196 °C		
C₁₈H₁₆N₂O₃	M = 308,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 308 M ⁺ (36); 217 (14); 91 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	12,10 (br s, 1H, NH); 8,48 - 7,30 (m, 9H, ArH); 6,95 (m, 1H, Vinyl H); 5,18 (s, 2H, CH ₂); 2,50 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 70,12 H 5,23 N 9,09	
	gef.:	C 70,14 H 5,15 N 9,06	

5-(3-Methoxybenzyloxy)-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1H-indol (13)

Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [1,0 g (3,6 mmol) **9** + 20 ml Toluol + 10 ml Nitroethan + 0,4 g (6,0 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute:	0,8 g (2,4 mmol)	rote Kristalle	67 % d. Th.
Smp:	210 °C		
C₁₉H₁₈N₂O₄	M = 338,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 338 M ⁺ (36); 121 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	11,08 (br s, 1H, NH); 8,48 - 8,81 (m, 9H, ArH + VinylH); 5,16 (s, 2H, CH ₂); 3,77 (s, 3H, CH ₃); 2,42 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 65,70 H 5,51 N 8,06	(C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ • 0,5 H ₂ O)
	gef.:	C 65,74 H 5,78 N 7,90	

2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-methylethylamin (15)

4,6 g (121 mmol) LiAlH₄ werden in 50 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zur der Mischung wird langsam eine Lösung aus 6,2 g (20 mmol) **11** in 50 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 2 h refluxiert. Die entstandene hellgraue Suspension wird bei 0°C tropfenweise mit H₂O versetzt bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und die Suspension fast weiß gefärbt ist. Der Feststoff wird abgesaugt und noch 2x mit jeweils 100 ml THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingengt, mit 30 ml H₂O versetzt und 3x mit 50 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das bräunliche Rohprodukt hat eine für die weitere Umsetzung ausreichende Reinheit.

Ausbeute:	3,4 g (12 mmol)	bräunliches Öl	60 % d. Th.
C₁₈H₂₀N₂O	M = 280,36 g/mol		

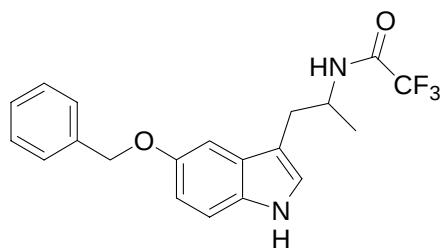
Für analytische Zwecke wurden 0,2 g des Rohproduktes in 5 ml EtOAc gelöst, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Ether möglichst quantitativ ausgefällt. Der Niederschlag wird aus 96% EtOH umkristallisiert und mit Ether nachgefällt.

Smp:	247 - 248 °C		
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 280 M ⁺⁺ (4); 237 (78); 146 (87); 91 (25)		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 7,97 (br s, 3H, NH ₃); 7,50 - 7,19 (m, 8H, ArH); 6,82 (m, 1H, ArH); 5,11 (s, 2H, PhCH ₂); 3,38 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,73 (m, 2H, CH ₂ CH); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,24	H 6,68 N 8,84
	gef.:	C 67,96	H 6,46 N 8,62

Die Synthese von enantiomerenreinem **15** erfolgte aus den Verbindungen **169** beziehungsweise **170**. Dazu wird 1,0 g (1,5 mmol) **169** bzw. **170** in 10 ml 20%iger NaOH suspendiert und 3x mit 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt.

Für analytische Zwecke wurden 0,1 g des freien Amins in 5 ml EtOAc gelöst, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Ether möglichst quantitativ ausgefällt. Der Niederschlag wird aus 96% EtOH umkristallisiert und mit Ether nachgefällt.

Smp:	(S)	242 - 243 °C		
	(R)	244 - 245 °C		
CHN:	ber.:	C 68,24	H 6,68	N 8,84
	gef. (S):	C 68,07	H 6,95	N 8,92
	gef. (R):	C 67,93	H 6,55	N 8,58
[α]	(S)	+8,9° (c = 2,4 , MeOH)		
	(R)	- 9,1° (c = 3,0 , MeOH)		

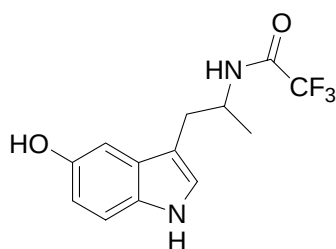
***N*-[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,2,2-trifluoroacetamid (**17**)**

2,8 g (10 mmol) **15** werden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst mit 1,9 ml (11 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin versetzt und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Dann werden über einen Zeitraum von 2 h tropfenweise 1,45 ml (10,4 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann alles am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 99 + 1).

Ausbeute:	2,8 g (7,4 mmol)	farbloser Feststoff	74 % d. Th.
Smp:	143 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₂	M = 376,37 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 394 [M + NH ₄] ⁺ (100); 377 [M + H] ⁺ (7)		
¹H-NMR (DMSO):	10,70 (br s, 1H, NH); 9,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H, NHCO); 7,50 - 6,78 (m, 9H, ArH); 5,08 (s, 2H, PhCH ₂); 4,10 (m, 1H, CH); 2,94 - 2,75 (m, 2H, CH ₂ CH); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,82 H 5,09 N 7,44	
	gef.:	C 64,02 H 5,21 N 7,36	

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **15**.

Smp:	(<i>S</i>)	146 - 147 °C		
	(<i>R</i>)	145 - 146 °C		
CHN:	ber.:	C 63,82 H 5,09 N 7,44		
	gef. (<i>S</i>):	C 63,87 H 5,05 N 7,35		
	gef. (<i>R</i>):	C 63,89 H 5,22 N 7,35		
[α]	(<i>S</i>)	+4,9° (c = 1,1, MeOH)		
	(<i>R</i>)	- 4,8° (c = 1,0, MeOH)		

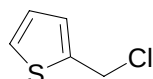
2,2,2-Trifluor-N-[2-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]acetamid (19)

3,8 g (10 mmol) **17** werden in 40 ml EtOH abs. gelöst und mit 0,2 g Pd/C (10%) versetzt. Anschließend wird im Autoklaven mit H₂ bei 8 bar und Raumtemperatur für 12 h hydriert. Die Kohle wird mittels Filtration über Celite abgetrennt, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1).

Ausbeute:	2,6 g (9,1 mmol)	farbloser Schaum	91 % d. Th.
C₁₃H₁₃F₃N₂O₂	M = 286,25 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 286 M ⁺ (20); 146 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,51 (br s, 1H, NH); 9,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H, NHCO); 8,59 (s, 1H, OH); 7,13 - 6,57 (m, 4H, ArH); 4,11 (m, 1H, CH); 2,89 - 2,67 (m, 2H, CH ₂); 1,13 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 53,70 H 4,68 N 9,63 (C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ • 0,25 H ₂ O)		
	gef.: C 53,90 H 4,88 N 9,34		

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **17**.

CHN:	ber.:	C 54,55	H 4,58	N 9,79
	gef. (<i>S</i>):	C 54,55	H 4,61	N 9,56
	gef. (<i>R</i>):	C 54,88	H 4,87	N 9,66
[α]	(<i>S</i>)	+3,7° (c = 1,0, MeOH)		
	(<i>R</i>)	- 3,7° (c = 1,0, MeOH)		

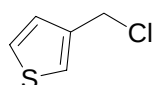
2-(Chlormethyl)thiophen (21)

Zu einer Mischung aus 5 ml (69 mmol) Thionylchlorid und 20 ml CH₂Cl₂ wird bei 0°C langsam eine Lösung aus 5 ml (53 mmol) 2-(Hydroxymethyl)thiophen in 20 ml CH₂Cl₂ zugetropft und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die bräunliche Lösung wird langsam mit gesättigter NaHCO₃ Lösung versetzt bis keine Gasentwicklung mehr eintritt. Die

organische Phase wird abgetrennt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das entstehende Öl hat eine für die weitere Umsetzung ausreichende Reinheit.

Ausbeute: 4,76 g (35,9 mmol) hellgelbes Öl 68 % d. Th.
C₅H₅ClS M = 132,61 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 132 M⁺• (28); 97 (100)
¹H-NMR (CDCl₃): 7,31 (dd, 1H, ArH); 7,08 (m, 1H, ArH); 6,95 (dd, 1H, ArH); 4,81 (s, 2H, CH₂)

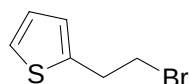
3-(Chlormethyl)thiophen (23)



Die Darstellung erfolgt wie bei **21** beschrieben [5 ml (69 mmol) Thionylchlorid + 5 ml (53 mmol) 3-(Hydroxymethyl)thiophen].

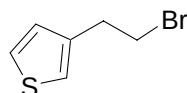
Ausbeute: 3,86 g (29,1 mmol) hellgelbes Öl 55 % d. Th.
C₅H₅ClS M = 132,61 g/mol
¹H-NMR (CDCl₃): 7,25 - 7,08 (m, 3H, ArH); 4,62 (s, 2H, CH₂)

2-(2-Bromomethyl)thiophen (25)



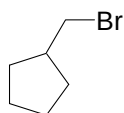
Zu 2,0 g (15,6 mmol) 2-(2-Hydroxyethyl)thiophen werden langsam bei -5°C 1,4 g (5,2 mmol) Phosphortribromid getropft. Danach wird noch 2 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit PE extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel (FM: EtOAc + PE = 5 + 95) gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (6,2 mmol) hellbraunes Öl 40 % d. Th.
C₆H₇BrS M = 191,09 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 192 M⁺• (27); 190 (26); 111(37); 97 (100)
¹H-NMR (CDCl₃): 6,99 - 6,87 (m, 3H, ArH); 3,58 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂); 3,38 (t, *J* = 7,0 Hz, CH₂)

3-(2-Bromethyl)thiophen (27)

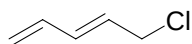
Die Darstellung erfolgt wie bei **25** beschrieben [2,0 g (15,6 mmol) 3-(2-Hydroxyethyl)thiophen + 1,4 g (5,2 mmol) PBr₃].

Ausbeute:	1,0 g (5,2 mmol)	hellbraunes Öl	33 % d. Th.
C₆H₇BrS	M = 191,09 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 192 M ⁺ • (36); 190 (40); 97 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,31 - 6,97 (m, 3H, ArH); 3,57 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂); 3,21 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, CH ₂)		

Cyclopentylmethylbromid (29)

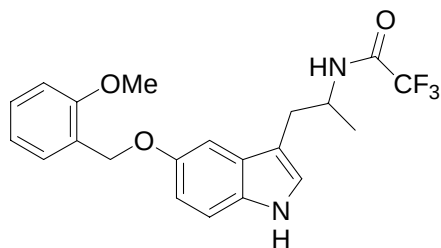
Die Darstellung erfolgt wie bei **25** beschrieben [2,0 g (20,0 mmol) Cyclopentylmethanol + 1,85 g (6,8 mmol) PBr₃; Destillation im Wasserstahlpumpenvakuum].

Ausbeute:	0,81 g (5,0 mmol)	farbloses Öl	25 % d. Th.
Sdp:	42 °C (10 mmHg)		
C₆H₁₁Br	M = 163,06 g/mol		
¹H-NMR (CDCl₃):	3,38 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₂ Br); 2,30 (m, 1H, CH); 1,91 - 1,24 (m, 8H, CH ₂)		

5-Chlor-penta-1,3-dien (31)

2,9 g (35 mmol) Penta-1,4-dien-3-ol werden in 20 ml Diethylether gelöst und dann zu 7 ml 32% iger HCl getropft. Es wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird 2x mit 50 ml gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt.

Ausbeute:	2,5 g (25 mmol)	hellbraunes Öl	71 % d. Th.
C₅H₇Cl	M = 102,56 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 102 M ⁺ • (82); 67 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	6,33 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 4,11 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, CH ₂ Cl)		

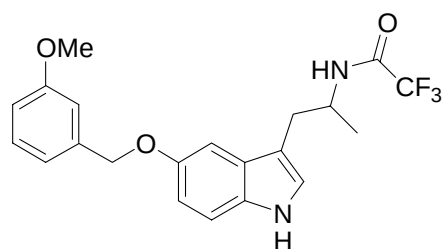
2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(2-methoxybenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (53)

0,57 g (2,0 mmol) **19** werden in 40 ml wasserfreiem Aceton gelöst und 0,46 g (2,9 mmol) 2-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K_2CO_3 sowie 0,1 g (1,2 mmol) LiBr hinzugegeben. Es wird 24 h refluxiert und dabei der Fortgang der Reaktion mittels DC kontrolliert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1). Die Suspension wird filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt, an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1) und aus CH_2Cl_2/PE umkristallisiert.

Ausbeute:	0,37 g (0,9 mmol)	farbloser Schaum	45 % d. Th.
Smp:	115 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₃	M = 406,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 406 M ⁺ (31); 266 (29); 146 (47); 121 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,01 (br s, 1H, NH); 7,54 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,21 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H, NHCO); 5,16 (s, 2H, OCH ₂); 4,38 (m, 1H, CH); 3,88 (s, 3H, OCH ₃); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 1,24 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 62,06	H 5,21 N 6,89
	gef.:	C 62,03	H 5,36 N 6,56

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **19**.

Smp:	(<i>S</i>)	114 - 115 °C		
	(<i>R</i>)	115 - 116 °C		
CHN:	ber.:	C 62,06	H 5,21	N 6,89
	gef. (<i>S</i>):	C 62,31	H 5,58	N 6,64
	gef. (<i>R</i>):	C 61,94	H 5,38	N 6,83
[α]	(<i>S</i>)	+1,1°	(c = 0,65, MeOH)	
	(<i>R</i>)	-1,0°	(c = 0,82, MeOH)	

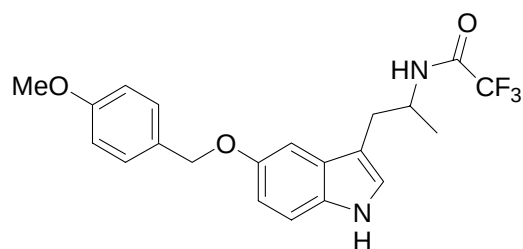
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(3-methoxybenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (54)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,46 g (2,9 mmol) 3-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,45 g (1,1 mmol)	farbloser Schaum	55 % d. Th.
Smp:	113 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₃	M = 406,40 g/mol		
CI-MS (NH ₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 424 [M + NH ₄] ⁺ (100); 407 [MH] ⁺ (33)		
¹H-NMR (CDCl ₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,33 - 6,84 (m, 8H, ArH); 6,18 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H, NHCO); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 4,37 (m, 1H, CH); 3,83 (s, 3H, OCH ₃); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 1,23 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 62,06	H 5,21 N 6,89
	gef.:	C 62,38	H 5,46 N 6,56

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **19**.

Smp:	(<i>S</i>)	113 °C		
	(<i>R</i>)	112 - 113 °C		
CHN:	ber.:	C 62,06	H 5,21	N 6,89
	gef. (<i>S</i>):	C 61,89	H 5,68	N 6,65
	gef. (<i>R</i>):	C 62,18	H 5,51	N 6,47
[α]	(<i>S</i>)	+4,3°	(c = 2,1, MeOH)	
	(<i>R</i>)	-4,2°	(c = 1,8, MeOH)	

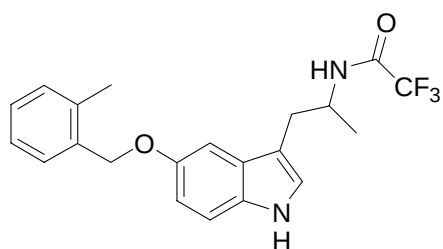
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(4-methoxybenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (55)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,46 g (2,9 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,41 g (1,0 mmol)	farbloser Schaum	50 % d. Th.
Smp:	126 - 127 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₃	M = 406,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 406 M ⁺ (3); 121 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,42 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,21 (br s, 1H, NHCO) ; 5,03 (s, 2H, OCH ₂); 4,36 (m, 1H, CH); 3,82 (s, 3H, OCH ₃) 2,97 (m, 2H, CH ₂); 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 62,06 H 5,21 N 6,89		
	gef.: C 62,18 H 5,49 N 6,59		

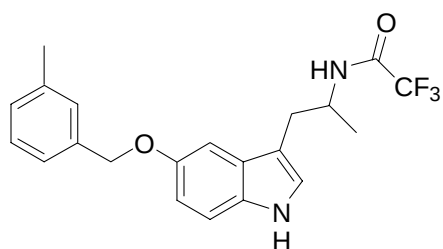
Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **19**.

Smp:	(<i>S</i>) 123 - 125 °C		
	(<i>R</i>) 117 - 117 °C		
CHN:	ber.: C 62,06 H 5,21 N 6,89		
	gef. (<i>S</i>): C 62,08 H 5,67 N 6,49		
	gef. (<i>R</i>): C 62,18 H 5,49 N 6,59		
[α]	(<i>S</i>) +4,9° (c = 1,9, MeOH)		
	(<i>R</i>) - 5,1° (c = 1,2, MeOH)		

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(2-methylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (56)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 2-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,47 g (1,2 mmol)	farbloser Schaum	60 % d. Th.
Smp:	117 - 118 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₂	M = 390,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 390 M ⁺ (13); 285 (8); 250 (25); 146 (14); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,45 - 6,92 (m, 8H, ArH); 6,18 (br s, 1H, NHCO); 5,05 (s, 2H, OCH ₂); 4,38 (m, 1H, CH); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 2,41 (s, 3H, ArCH ₃); 1,23 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,61	H 5,42 N 7,18
	gef.:	C 64,55	H 5,58 N 7,13

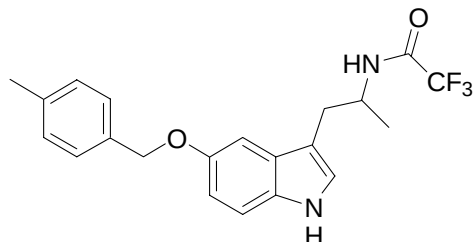
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(3-methylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (57)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 3-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,43 g (1,1 mmol)	farbloser Schaum	55 % d. Th.
Smp:	109 - 110 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₂	M = 390,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 390 M ⁺ (16); 285 (9); 250 (55); 146 (10); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,31 - 6,93 (m, 8H, ArH); 6,17 (br s, 1H, NHCO); 5,06 (s, 2H, OCH ₂); 4,38 (m, 1H, CH); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 2,36 (s, 3H, ArCH ₃); 1,21 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CHCH ₃)		

CHN:	ber.:	C 64,61	H 5,42	N 7,18
	gef.:	C 64,45	H 5,16	N 7,09

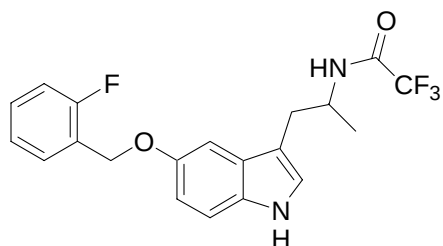
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(4-methylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (58)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 4-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,47 g (1,2 mmol)	farbloser Schaum	60 % d. Th.
Smp:	114 - 115 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₂	M = 390,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 390 M ⁺ (35); 250 (24); 146 (31); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,38 - 6,93 (m, 8H, ArH); 6,19 (br s, 1H, NHCO); 5,06 (s, 2H, OCH ₂); 4,37 (m, 1H, CH); 2,98 (m, 2H, CH ₂); 2,36 (s, 3H, ArCH ₃); 1,23 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,61	H 5,42
	gef.:	C 64,87	H 5,61

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(2-fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (59)



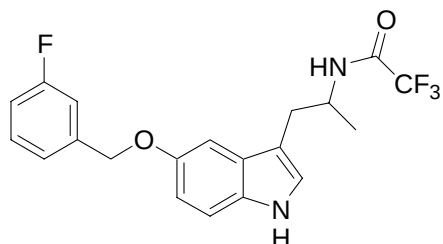
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 2-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,32 g (0,8 mmol)	farbloser Schaum	40 % d. Th.
Smp:	107 - 107 °C		
C₂₀H₁₈F₄N₂O₂	M = 394,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 394 M ⁺ (25); 254 (100); 146 (28); 109 (73)		

¹H-NMR (CDCl₃): 8,01 (br s, 1H, NH); 7,56 - 6,94 (m, 8H, ArH); 6,13 (br s, 1H, NHCO); 5,12 (s, 2H, OCH₂); 4,43 (m, 1H, CH); 2,96 (m, 2H, CH₂); 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃)

CHN:
 ber.: C 60,91 H 4,60 N 7,10
 gef.: C 60,89 H 4,70 N 7,00

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(3-fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (60)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute: 0,51 g (1,3 mmol) farbloser Schaum 65 % d. Th.

Smp: 129 - 130 °C

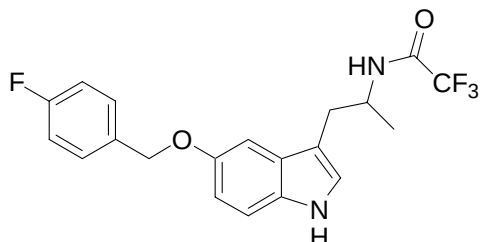
C₂₀H₁₈F₄N₂O₂ M = 394,36 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 394 M⁺ (24); 254 (100); 146 (26); 109 (48)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,02 (br s, 1H, NH); 7,38 - 6,92 (m, 8H, ArH); 6,17 (br s, 1H, NHCO); 5,08 (s, 2H, OCH₂); 4,43 (m, 1H, CH); 2,97 (m, 2H, CH₂); 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃)

CHN:
 ber.: C 60,91 H 4,60 N 7,10
 gef.: C 60,74 H 4,73 N 7,04

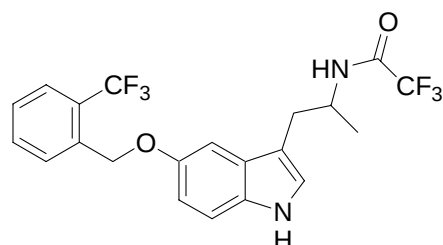
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(4-fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}acetamid (61)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 4-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,47 g (1,2 mmol)	farbloser Schaum	60 % d. Th.
Smp:	158 - 159 °C		
C₂₀H₁₈F₄N₂O₂	M = 394,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 394 M ⁺ (18); 254 (63); 146 (31); 109 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,01 (br s, 1H, NH); 7,43 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,16 (br s, 1H, NHCO); 5,03 (s, 2H, OCH ₂); 4,43 (m, 1H, CH); 2,96 (m, 2H, CH ₂); 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 60,91 H 4,60 N 7,10		
	gef.: C 61,01 H 4,61 N 7,04		

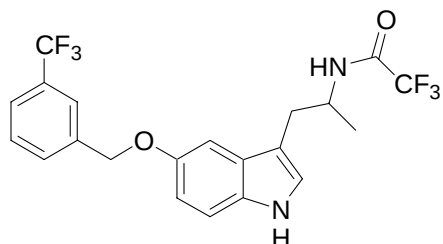
2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(2-trifluormethylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (62)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 2-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,53 g (1,2 mmol)	farbloser Schaum	60 % d. Th.
Smp:	126 - 127 °C		
C₂₁H₁₈F₆N₂O₂	M = 444,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 444 M ⁺ (40); 304 (100); 145 (28)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,01 (br s, 1H, NH); 7,84 - 6,94 (m, 8H, ArH); 6,14 (br s, 1H, NHCO); 5,31 (s, 2H, OCH ₂); 4,35 (m, 1H, CH); 2,98 - 2,86 (m, 2H, CH ₂); 1,18 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 56,76 H 4,08 N 6,30		
	gef.: C 56,89 H 4,07 N 6,23		

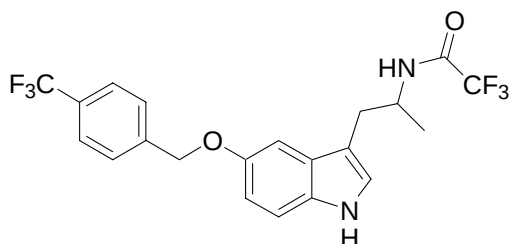
2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(3-trifluormethylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (63)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 3-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,58 g (1,3 mmol)	farbloser Schaum	65 % d. Th.
Smp:	145 - 146 °C		
C₂₁H₁₈F₆N₂O₂	M = 444,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 444 M ⁺ (18); 304 (100); 145 (55)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,02 (br s, 1H, NH); 7,98 (m, 1H, ArH); 7,88 - 6,94 (m, 7H, ArH); 6,16 (br s, 1H, NHCO); 5,13 (s, 2H, OCH ₂); 4,36 (m, 1H, CH); 2,99 - 2,84 (m, 2H, CH ₂); 1,19 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 56,76 H 4,08 N 6,30	
	gef.:	C 56,89 H 4,03 N 6,32	

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(4-trifluormethylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (64)



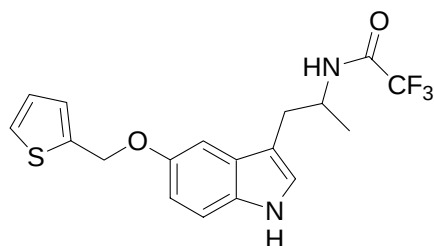
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 4-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,40 g (0,9 mmol)	farbloser Schaum	45 % d. Th.
Smp:	146 - 148 °C		
C₂₁H₁₈F₆N₂O₂	M = 444,37 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 445 [MH] ⁺		

¹H-NMR (CDCl₃): 8,00 (br s, 1H, NH); 7,68 - 6,95 (m, 8H, ArH); 6,16 (br s, 1H, NHCO); 5,15 (s, 2H, OCH₂); 4,37 (m, 1H, CH); 3,00 - 2,84 (m, 2H, CH₂); 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃)

CHN:
 ber.: C 56,76 H 4,08 N 6,30
 gef.: C 56,78 H 4,12 N 6,25

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(2-thienylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (65)



0,57 g (2,0 mmol) **19** werden in 40 ml wasserfreiem Aceton gelöst und 0,40 g (3,0 mmol) 2-Thienylchlorid (**21**) sowie 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃ hinzugegeben. Es wird 24 h refluxiert und dabei der Fortgang der Reaktion mittels DC kontrolliert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1). Die Suspension wird filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt, an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1) und aus CH₂Cl₂/PE umkristallisiert.

Ausbeute: 0,35 g (0,9 mmol) farbloser Schaum 45 % d. Th.

Smp: 125 - 126 °C

C₁₈H₁₇F₃N₂O₂S M = 382,40 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 382 M⁺ (7); 97 (100)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,01 (br s, 1H, NH); 7,33 - 6,85 (m, 7H, ArH); 6,18 (br s, 1H, NHCO); 5,27 (s, 2H, OCH₂); 4,36 (m, 1H, CH); 2,97 (m, 2H, CH₂); 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CHCH₃)

CHN:
 ber.: C 55,88 H 4,56 N 7,24 (C₁₈H₁₉F₃N₂O₂ • 0,5 H₂O)
 gef.: C 56,11 H 4,46 N 7,29

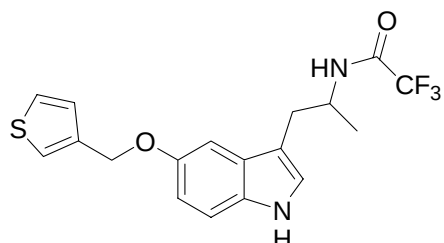
Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **19**.

Smp:
 (*S*) 126 °C
 (*R*) 125 °C

CHN:
 ber.: C 55,88 H 4,56 N 7,24 (C₁₈H₁₉F₃N₂O₂ • 0,5 H₂O)
 gef. (*S*): C 55,97 H 4,54 N 7,10
 gef. (*R*): C 55,99 H 4,60 N 7,07

[α]	(S) +6,2° (c = 1,7 , MeOH)
	(R) - 6,6° (c = 1,6 , MeOH)

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(3-thienylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (66)

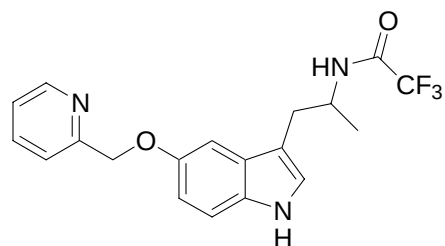


Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,40 g (3,0 mmol) **23**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,23 g (0,6 mmol)	farbloser Schaum	30 % d. Th.
Smp:	147 - 148 °C		
C₁₈H₁₇F₃N₂O₂S	M = 382,40 g/mol		
CI-MS (NH ₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 400 [M + NH ₄] ⁺ (100); 383 [MH] ⁺ (41)		
¹H-NMR (CDCl ₃):	8,00 (br s, 1H, NH); 7,36 - 6,91 (m, 7H , ArH); 6,19 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H, NHCO) ; 5,12 (s, 2H, OCH ₂); 4,38 (m, 1H, CH); 2,98 (m, 2H, CH ₂); 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CHCH ₃)		

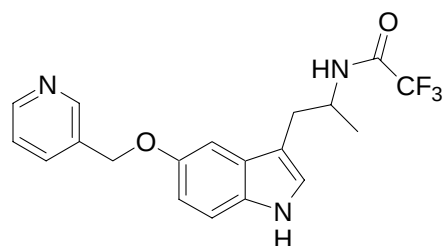
Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **19**.

Smp:	(S) 147 - 148 °C		
	(R) 148 - 149 °C		
CHN:	ber.:	C 56,54	H 4,48 N 7,33
	gef. (S):	C 56,16	H 4,74 N 7,10
	gef. (R):	C 56,09	H 4,54 N 7,13
[α]	(S) +7,1° (c = 1,4 , MeOH)		
	(R) - 6,9° (c = 1,3 , MeOH)		

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(pyridin-2-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (67)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 2-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,19 g (0,5 mmol)	farbloser Schaum	25 % d. Th.
Smp:	147 °C		
C₁₉H₁₈F₃N₃O₂	M = 377,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 377 M ⁺ (12); 237 (100); 93 (25)		
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, NH); 9,32 (br s, 1H, NHCO); 8,58 (br s, 1H, ArH); 7,83 - 6,81 (m, 7H, ArH); 5,13 (s, 2H, OCH ₂); 4,09 (m, 1H, CH); 2,89 - 2,75 (m, 2H, CH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 60,47 H 4,81 N 11,14	
	gef.:	C 60,08 H 5,10 N 10,76	

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (68)

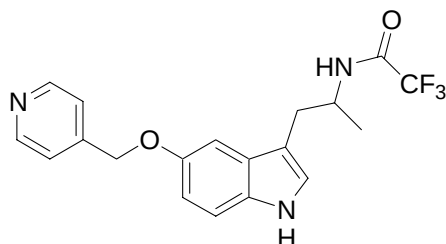
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 3-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,23 g (0,6 mmol)	farbloser Schaum	30 % d. Th.
Smp:	172 - 173 °C		
C₁₉H₁₈F₃N₃O₂	M = 377,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 377 M ⁺ (15); 237 (100); 93 (44)		

¹H-NMR (DMSO): 10,72 (br s, 1H, NH); 9,32 (d, 1H, NHCO); 8,78 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH₂); 4,09 (m, 1H, CH); 2,91 - 2,72 (m, 2H, CH₂); 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃)

CHN:
 ber.: C 60,47 H 4,81 N 11,14
 gef.: C 59,92 H 4,57 N 10,75

2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(pyridin-4-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (69)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 4-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute: 0,15 g (0,4 mmol) farbloser Schaum 20 % d. Th.

Smp: 157 °C

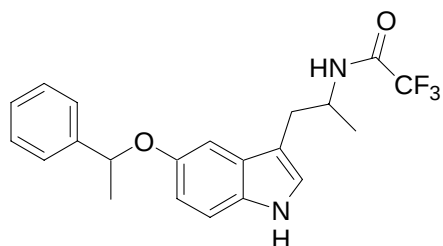
C₁₉H₁₈F₃N₃O₂ M = 377,36 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 377 M⁺ (15); 237 (100); 93 (46)

¹H-NMR (CDCl₃): 8,81 (m, 1H, ArH); 8,06 (br s, 1H, NH); 7,98 - 6,94 (m, 8H, ArH); 6,19 (br s, 1H, NHCO); 5,36 (s, 2H, OCH₂); 4,23 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,74 (m, 2H, CH₂); 1,23 (d, 3H, CHCH₃)

CHN:
 ber.: C 60,47 H 4,81 N 11,14
 gef.: C 60,04 H 4,57 N 10,78

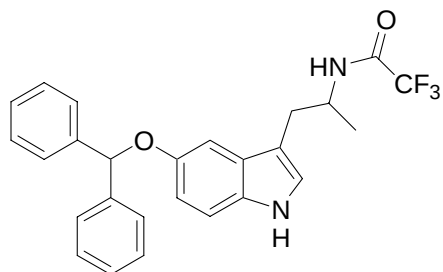
2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(1-phenylethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (70)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 1-Chlorethylbenzen, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

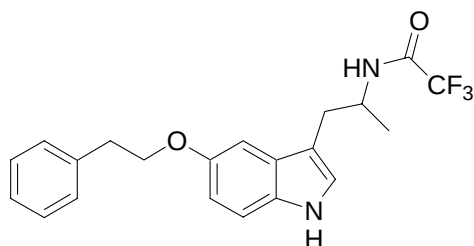
Ausbeute:	0,35 g (0,9 mmol)	farbloser Schaum	45 % d. Th.
Smp:	98 - 100 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₂	M = 390,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 390 M ⁺⁺ (8); 286 (34); 146 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,93 (br s, 1H, NH); 7,45 - 6,88 (m, 9H, ArH); 6,14 (m, 1H, NHCO); 5,34 (m, 1H, OCH); 4,28 (m, 1H, CHN); 2,95 - 2,82 (m, 2H, CH ₂); 1,67 (m, 3H, OCHCH ₃); 1,19 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1,5H, CHCH ₃); 1,08 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1,5H, CHCH ₃);		
CHN:	ber.:	C 64,61 H 5,42 N 7,18	
	gef.:	C 64,90 H 5,17 N 6,95	

2,2,2-Trifluor-*N*-[1-methyl-2-(5-diphenylmethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (71)



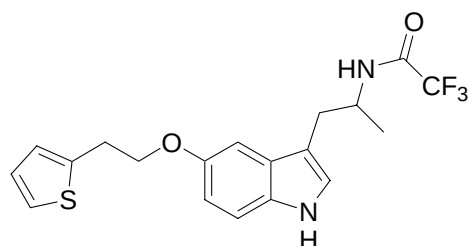
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,61 g (3,0 mmol) Diphenylmethylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr. Reaktionszeit: 96h].

Ausbeute:	0,09 g (0,2 mmol)	gelbes Öl	10 % d. Th.
C₂₆H₂₃F₃N₂O₂	M = 452,47 g/mol		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,93 (br s, 1H, NH); 7,49 - 6,91 (m, 14H, ArH); 6,24 (s, 1H, Ph ₂ CH); 6,14 (m, 1H, NHCO); 4,24 (m, 1H, CHN); 2,84 (m, 2H, CH ₂); 1,09 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CH ₃);		

2,2,2-Trifluor-N-{1-methyl-2-[5-(phenethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (72)

Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,93 g (5,0 mmol) 2-Brommethylbenzen, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

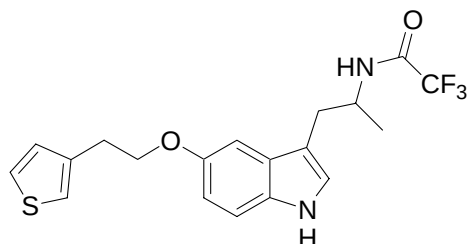
Ausbeute:	0,12 g (0,3 mmol)	farbloser Schaum	15 % d. Th.
Smp:	133 - 134 °C		
C₂₁H₂₁F₃N₂O₂	M = 390,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 390 M ⁺⁺ (20); 250 (100); 146 (34); 105 (20)		
¹H-NMR (CDCl ₃):	7,97 (br s, 1H, NH); 7,34 - 6,87 (m, 9H, ArH); 6,17 (br s, 1H, NHCO); 4,37 (m, 1H, CH); 4,22 (m, 2H, CH ₂); 3,14 (m, 2H, CH ₂); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 1,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,61 H 5,42 N 7,18	
	gef.:	C 64,93 H 5,45 N 7,03	

2,2,2-Trifluor-N-{1-methyl-2-[5-(2-(2-thienyl)ethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (73)

Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,57 g (3,0 mmol) **25**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

Ausbeute:	0,12 g (0,3 mmol)	gelbliches Öl	15 % d. Th.
C₁₉H₁₉F₃N₂O₂S	M = 396,43 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 396 M ⁺⁺ (43); 256 (100); 146 (30); 111 (42)		
¹H-NMR (CDCl ₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,42 - 6,91 (m, 7H, ArH); 6,17 (br s, 1H, NHCO); 4,35 (m, 1H, CH); 4,21 (m, 2H, CH ₂); 3,19 (m, 2H, CH ₂); 2,97 (m, 2H, CH ₂); 1,25 (d, 3H, CH ₃)		

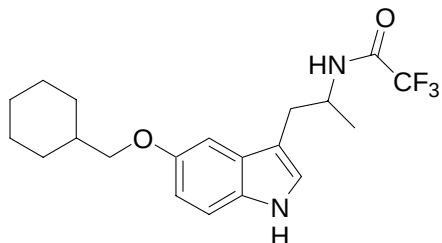
2,2,2-Trifluor-*N*-{1-methyl-2-[5-(2-(3-thienyl)ethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-acetamid (74)



Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,57 g (3,0 mmol) **27**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

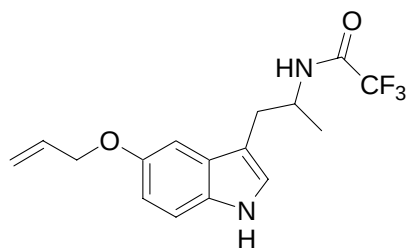
Ausbeute: 0,08 g (0,2 mmol) gelbliches Öl 10 % d. Th.
C₁₉H₁₉F₃N₂O₂S M = 396,43 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 396 M⁺• (40); 256 (100); 146 (31); 111 (30)
¹H-NMR (CDCl₃): 7,98 (br s, 1H, NH); 7,45 - 6,87 (m, 7H, ArH); 6,17 (br s, 1H, NHCO); 4,37 (m, 1H, CH); 4,22 (m, 2H, CH₂); 3,16 (m, 2H, CH₂); 2,97 (m, 2H, CH₂); 1,25 (d, 3H, CH₃)

***N*-[2-(5-Cyclohexylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl-2,2,2-trifluoracetamid (75)**



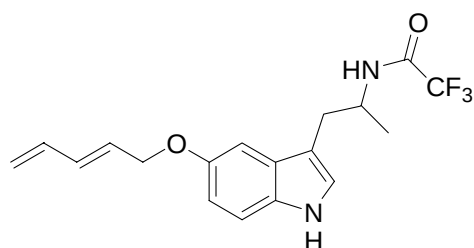
Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,9 g (5,0 mmol) Brommethylcyclohexan, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

Ausbeute: 0,11 g (0,3 mmol) farbloser Schaum 15 % d. Th.
C₂₀H₂₅F₃N₂O₂ M = 382,42 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 382 M⁺• (20); 250 (100); 146 (34); 105 (20)
¹H-NMR (CDCl₃): 7,97 (br s, 1H, NH); 7,28 - 6,86 (m, 4H, ArH); 6,19 (br s, 1H, NHCO); 4,39 (m, 1H, CH); 3,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂); 2,98 (m, 2H, CH₂); 1,83 - 0,83 (m, 14H, AlkylH)

***N*-[2-(5-Allyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-2,2,2-trifluoracetamid (76)**

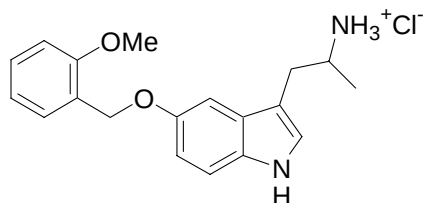
Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,36 g (3,0 mmol) Allylbromid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃; Reaktionszeit: 3h].

Ausbeute: 0,42 g (1,3 mmol) gelbliches Öl 65 % d. Th.
C₁₆H₁₇F₃N₂O₂ M = 326,31 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 326 M⁺ (8); 186 (100); 146 (18)
¹H-NMR (CDCl₃): 7,98 (br s, 1H, NH); 7,29 - 6,87 (m, 4H, ArH); 6,18 (br s, 1H, NHCO); 6,11 (m, 1H); 5,48 - 5,41 (m, 1H); 5,31 - 5,27 (m, 1H); 4,58 (m, 2H); 4,38 (m, 1H, CHN); 2,97 (m, 2H, CH₂); 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃);

2,2,2-Trifluor-*N*-[1-methyl-2-(5-penta-2,4-dienyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (77)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,57 g (2,0 mmol) **19** in 40 ml Aceton + 0,31 g (3,0 mmol) **31**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute: 0,07 g (0,2 mmol) hellbraunes Öl 10 % d. Th.
C₁₈H₁₉F₃N₂O₂ M = 352,35 g/mol
EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 352 M⁺ (65); 285 (100); 172 (68); 146 (92)
¹H-NMR (CDCl₃): 7,99 (br s, 1H, NH); 7,61 - 6,89 (m, 4H, ArH); 6,47 - 6,31 (m, 2H); 6,20 (m, 1H, NHCO); 5,95 (m, 1H); 5,30 - 5,12 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); 4,38 (m, 1H, CHN); 2,97 (m, 2H, CH₂); 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃)
CHN:
ber.: C 59,83 H 5,58 N 7,75 (C₁₈H₁₉F₃N₂O₂ • 0,5 H₂O)
gef.: C 59,64 H 5,35 N 8,05

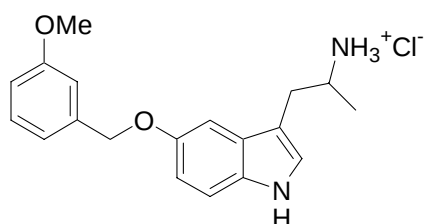
2-[5-(2-Methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (99)

200 mg (0,49 mmol) **53** werden in 20 ml MeOH gelöst, 5 ml einer wässrigen 2 M K₂CO₃ Lösung zugegeben und für 2 h refluxiert. Dann wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt, mit 50 ml H₂O versetzt und 3x mit 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in wenig EtOAc aufgenommen, mit wenigen Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Ether möglichst quantitativ gefällt. Der Niederschlag wird aus 96% EtOH unkristallisiert und mit Ether nachgefällt.

Ausbeute:	110 mg (0,32 mmol)	farbloser Feststoff	64 % d. Th.
Smp:	201 - 203 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O₂	M = 346,85 g/mol		
CI-MS (NH ₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 311 [MH] ⁺ (20); 191 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,85 (br s, 3H, NH ₃); 7,46 - 6,79 (m, 8H, ArH); 5,06 (s, 2H, OCH ₂); 3,84 (s, 3H, OCH ₃); 3,40 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 65,79 H 6,68 N 8,08		
	gef.: C 65,60 H 7,07 N 8,04		

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **53**.

Smp:	(<i>S</i>)	199 - 200 °C		
	(<i>R</i>)	200 - 201 °C		
CHN:	ber.:	C 65,14	H 6,76	N 8,00 (C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ • 0,25 H ₂ O)
	gef. (<i>S</i>):	C 65,05	H 6,81	N 7,83
	gef. (<i>R</i>):	C 65,36	H 6,78	N 7,91
[α]	(<i>S</i>)	+22,9° (c = 0,7, MeOH)		
	(<i>R</i>)	- 23,4° (c = 0,8, MeOH)		

2-[5-(3-Methoxybenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (100)

Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,49 mmol) **54** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	90 mg (0,26 mmol)	farbloser Feststoff	53 % d. Th.
Smp:	191 - 193 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O₂	M = 346,85 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 311 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,89 (br s, 3H, NH ₃); 7,71 - 6,61 (m, 8H, ArH); 5,08 (s, 2H, OCH ₂); 3,76 (s, 3H, OCH ₃); 3,39 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,75 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 65,79 H 6,68 N 8,08		
	gef.: C 65,40 H 6,44 N 7,84		

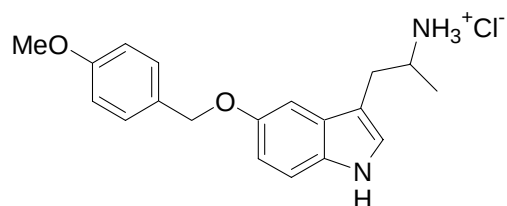
Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **54**.

Smp:	(S) 198 - 200 °C		
	(R) 196 - 197 °C		
CHN:	ber.: C 65,14 H 6,76 N 8,00 (C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ • 0,25 H ₂ O)		
	gef. (S): C 65,28 H 6,93 N 7,88		
	gef. (R): C 65,29 H 6,80 N 7,89		
[α]	(S) +21,9° (c = 0,7, MeOH)		
	(R) -23,0° (c = 0,8, MeOH)		

Methode B:

Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,34 g (1,0 mmol) **13** in 100 ml THF].

Ausbeute:	75 mg (0,22 mmol)	farbloser Feststoff	22 % d. Th.
------------------	-------------------	---------------------	-------------

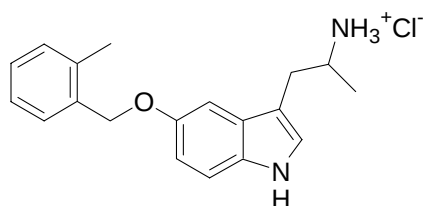
2-[5-(4-Methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (101)

Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,49 mmol) **55** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	100 mg (0,29 mmol)	farbloser Feststoff	59 % d. Th.
Smp:	177 - 178 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O₂	M = 346,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 310 M ⁺ (4); 267 (100); 146 (67); 121 (26)		
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,88 (br s, 3H, NH ₃); 7,42 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,01 (s, 2H, OCH ₂); 3,76 (s, 3H, OCH ₃); 3,39 (m, 1H, CH); 3,04 - 2,75 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 65,79 H 6,68 N 8,08		
	gef.: C 65,55 H 6,70 N 7,87		

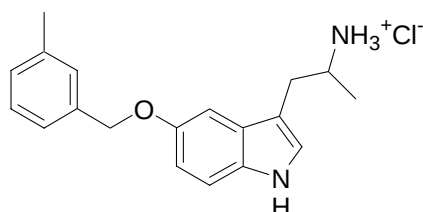
Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **55**.

Smp:	(S)	182 - 184 °C	
	(R)	181 °C	
CHN:	ber.:	C 65,14	H 6,76 N 8,00 (C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ • 0,25 H ₂ O)
	gef. (S):	C 65,27	H 6,87 N 7,81
	gef. (R):	C 65,12	H 6,94 N 7,87
[α]	(S)	+19,9° (c = 0,6, MeOH)	
	(R)	- 20,7° (c = 0,8, MeOH)	

1-Methyl-2-[5-(2-methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (102)

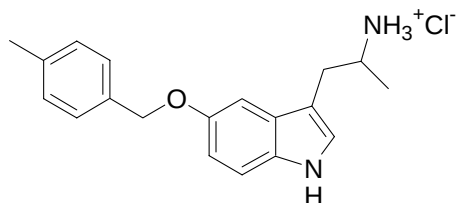
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **56** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	75 mg (0,23 mmol)	farbloser Feststoff	45 % d. Th.
Smp:	227 - 228 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 294 M ⁺ (6); 251 (100); 146 (61); 105 (68)		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,93 (br s, 3H, NH ₃); 7,47 - 6,81 (m, 8H, ArH); 5,08 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,74 (m, 2H, CHCH ₂); 2,36 (s, 3H, ArCH ₃); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 68,97 H 7,01 N 8,47		
	gef.: C 68,72 H 7,18 N 8,19		

1-Methyl-2-[5-(3-methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (103)

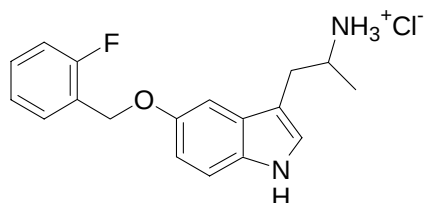
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **57** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	95 mg (0,29 mmol)	farbloser Feststoff	57 % d. Th.
Smp:	236 - 238 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 294 M ⁺ (6); 251 (100); 146 (87); 105 (41)		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 8,00 (br s, 3H, NH ₃); 7,33 - 6,81 (m, 8H, ArH); 5,05 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,01 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 2,33 (s, 3H, ArCH ₃); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 68,97 H 7,01 N 8,47		
	gef.: C 68,63 H 7,24 N 8,12		

1-Methyl-2-[5-(4-methylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (104)

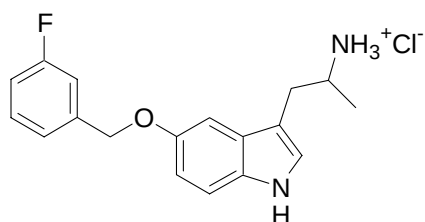
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **58** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	60 mg (0,18 mmol)	farbloser Feststoff	35 % d. Th.
Smp:	246 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 294 M ⁺ (9); 251 (100); 146 (72); 105 (96)		
¹H-NMR (DMSO):	10,85 (br s, 1H, NH); 7,86 (br s, 3H, NH ₃); 7,37 - 6,79 (m, 8H, ArH); 5,04 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 2,31 (s, 3H, ArCH ₃); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,97 H 7,01 N 8,47	
	gef.:	C 68,71 H 7,01 N 8,27	

2-[5-(2-Fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (105)

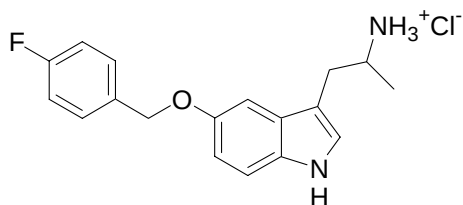
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **59** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	90 mg (0,27 mmol)	farbloser Feststoff	53 % d. Th.
Smp:	238 - 238 °C		
C₁₈H₂₀ClFN₂O	M = 334,82 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 298 M ⁺ (7); 255 (92); 146 (100); 109 (19)		
¹H-NMR (DMSO):	10,88 (br s, 1H, NH); 7,82 (br s, 3H, NH ₃); 7,63 - 6,81 (m, 8H, ArH); 5,14 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,27 H 6,07 N 8,33 (C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ O • 1/8 H ₂ O)	
	gef.:	C 63,95 H 5,69 N 7,95	

2-[5-(3-Fluorbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (106)

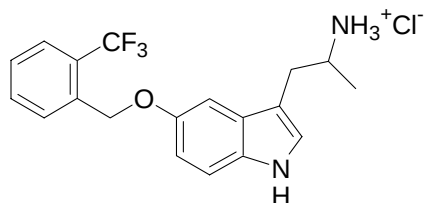
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **60** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	110 mg (0,33 mmol)	farbloser Feststoff	65 % d. Th.
Smp:	255 - 256 °C		
C₁₈H₂₀ClFN₂O	M = 334,82 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 298 M ⁺ (5); 255 (92); 146 (100); 109 (16)		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 7,85 (br s, 3H, NH ₃); 7,48 - 6,82 (m, 8H, ArH); 5,14 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,02 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,27 H 6,07 N 8,33 (C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ O • 1/8 H ₂ O)	
	gef.:	C 64,14 H 5,97 N 7,99	

2-[5-(4-Fluorbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]-1-methylethylaminhydrochlorid (107)

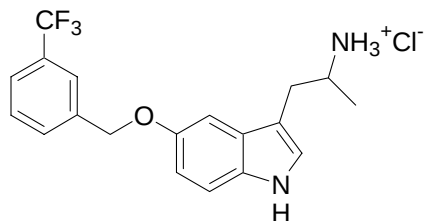
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **61** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	95 mg (0,28 mmol)	farbloser Feststoff	55 % d. Th.
Smp:	252 - 254 °C		
C₁₈H₂₀ClFN₂O	M = 334,82 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 298 M ⁺ (6); 255 (100); 146 (99); 109 (37)		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,88 (br s, 3H, NH ₃); 7,55 - 6,80 (m, 8H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 64,27 H 6,07 N 8,33 (C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ O • 1/8 H ₂ O)	
	gef.:	C 64,14 H 5,88 N 7,94	

1-Methyl-2-[5-(2-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (108)

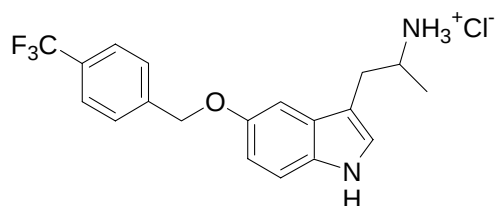
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,45 mmol) **62** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	95 mg (0,25 mmol)	farbloser Feststoff	55 % d. Th.
Smp:	184 - 186 °C		
C₁₉H₂₀ClF₃N₂O	M = 384,82 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 349 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,91 (br s, 1H, NH); 7,88 (br s, 3H, NH ₃); 7,85 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,21 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,76 (m, 2H, CHCH ₂); 1,14 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 59,30 H 5,24 N 7,28	
	gef.:	C 59,52 H 5,22 N 7,19	

1-Methyl-2-[5-(3-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (109)

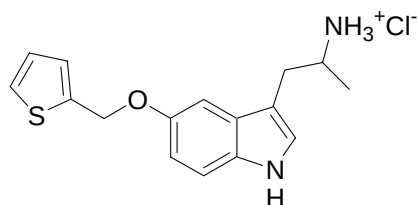
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,45 mmol) **63** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	105 mg (0,27 mmol)	farbloser Feststoff	60 % d. Th.
Smp:	236 - 237 °C		
C₁₉H₂₀ClF₃N₂O	M = 384,82 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 349 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 7,86 (br s, 3H, NH ₃); 7,82 - 6,82 (m, 8H, ArH); 5,20 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 59,30 H 5,24 N 7,28	
	gef.:	C 59,39 H 5,34 N 7,18	

1-Methyl-2-[5-(4-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (110)

Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,45 mmol) **64** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	100 mg (0,26 mmol)	farbloser Feststoff	58 % d. Th.
Smp:	266 °C		
C₁₉H₂₀ClF₃N₂O	M = 384,82 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 349 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,89 (br s, 1H, NH); 8,00 (br s, 3H, NH ₃); 7,78 - 6,82 (m, 8H, ArH); 5,24 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,13 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 59,30 H 5,24 N 7,28	
	gef.:	C 59,37 H 5,52 N 7,02	

1-Methyl-2-[5-(2-thienylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (111)

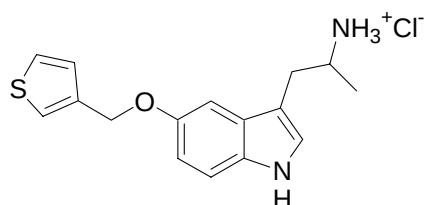
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,52 mmol) **65** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	85 mg (0,26 mmol)	farbloser Feststoff	50 % d. Th.
Smp:	200 - 202 °C		
C₁₆H₁₉ClN₂OS	M = 322,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 286 M ⁺ (4); 243 (67); 146 (99); 97 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 7,82 (br s, 3H, NH ₃); 7,55 - 6,79 (m, 7H, ArH); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 3,42 (m, 1H, CH); 3,02 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 59,52 H 5,93 N 8,68	
	gef.:	C 59,21 H 5,97 N 8,35	

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **65**.

Smp:	(S)	203 - 205 °C		
	(R)	204 - 206 °C		
CHN:	ber.:	C 58,89	H 6,02	N 8,58 (C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ OS • 0,25 H ₂ O)
	gef. (S):	C 58,85	H 6,10	N 8,34
	gef. (R):	C 58,58	H 5,93	N 8,21
[α]	(S)	+26,9°	(c = 1,0, MeOH)	
	(R)	-26,5°	(c = 0,9, MeOH)	

1-Methyl-2-[5-(3-thienylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (**112**)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,52 mmol) **66** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

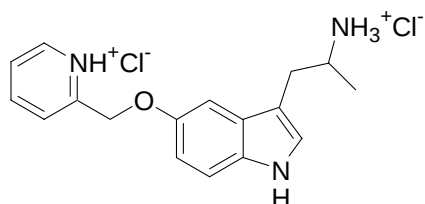
Ausbeute:	65 mg (0,20 mmol)	farbloser Feststoff	38 % d. Th.
Smp:	217 °C		
C₁₆H₁₉ClN₂OS	M = 322,85 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]):	287 [MH] ⁺ (97); 191 (100)	
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,98 (br s, 3H, NH ₃); 7,60 - 6,78 (m, 7H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,07 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 58,89	H 6,02
	gef.:	C 59,05	H 6,04
		N 8,58 (C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ OS • 0,25 H ₂ O)	N 8,37

Die Synthese der enantiomerenreinen Verbindung erfolgte analog obiger Vorschrift unter Verwendung von enantiomerenreinem **66**.

Smp:	(S)	216 - 217 °C
	(R)	215 - 216 °C

CHN:	ber.:	C 58,89	H 6,02	N 8,58 (C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ OS • 0,25 H ₂ O)
	gef. (S):	C 58,80	H 6,01	N 8,32
	gef. (R):	C 58,71	H 6,06	N 8,31
[α]	(S)	+25,2° (c = 0,6, MeOH)		
	(R)	-26,1° (c = 0,9, MeOH)		

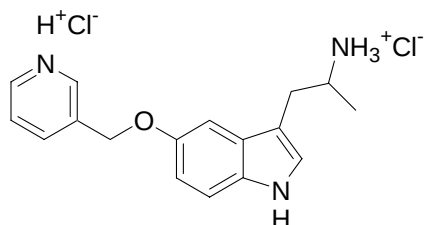
1-Methyl-2-[5-(pyridin-2-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamindihydrochlorid (113)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,26 mmol) **67** in 20 ml MeOH + 3 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	28 mg (0,08 mmol)	farbloser Feststoff	31 % d. Th.	
Smp:	194 °C			
C₁₇H₂₁Cl₂N₃O	M = 353,11 g/mol			
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 281 M ⁺ (4); 238 (56); 146 (100); 93 (30)			
¹H-NMR (MeOD):	8,83 - 6,99 (m, 8H, ArH); 5,54 (s, 2H, OCH ₂); 3,55 (m, 1H, CH); 3,09 - 2,96 (m, 2H, CHCH ₂); 1,32 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)			
CHN:	ber.:	C 52,93	H 6,40	N 10,89 (C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O • 1,75 H ₂ O)
	gef.:	C 53.05	H 6,30	N 10.51

1-Methyl-2-[5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamindihydrochlorid (114)

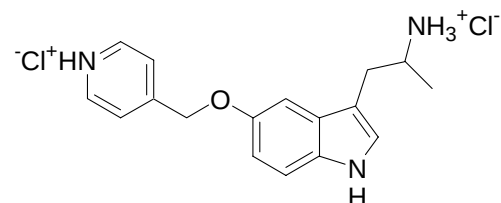


Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **68** in 20 ml MeOH + 3 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	132 mg (0,37 mmol)	farbloser Feststoff	70 % d. Th.
Smp:	189 °C		
C₁₇H₂₁Cl₂N₃O	M = 353,11 g/mol		

CI-MS (NH ₃):	m/z : 282 [MH] ⁺ (100); 191 (15)
¹H-NMR (MeOD):	9,02 - 6,94 (m, 8H, ArH); 5,42 (s, 2H, OCH ₂); 3,58 (m, 1H, CH); 3,12 - 2,96 (m, 2H, CHCH ₂); 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)
CHN:	ber.: C 54,19 H 6,29 N 11,15 (C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O • 1,25 H ₂ O)
	gef.: C 54,35 H 6,30 N 11,06

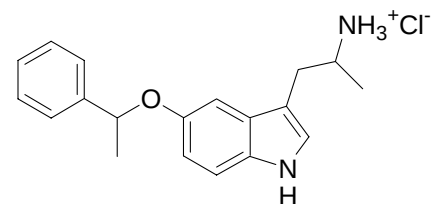
1-Methyl-2-[5-(pyridin-4-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminidihydrochlorid (115)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,26 mmol) **69** in 20 ml MeOH + 3 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	75 mg (0,21 mmol)	farbloser Feststoff	81 % d. Th.
Smp:	205 °C		
C₁₇H₂₁Cl₂N₃O	M = 353,11 g/mol		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 281 M ⁺ (5); 238 (51); 146 (100); 93 (42)		
¹H-NMR (MeOD):	8,86 - 6,96 (m, 8H, ArH); 5,52 (s, 2H, OCH ₂); 3,57 (m, 1H, CH); 3,10 - 2,95 (m, 2H, CHCH ₂); 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 54,19 H 6,29 N 11,15 (C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O • 1,25 H ₂ O)		
	gef.: C 54,35 H 6,30 N 11,06		

1-Methyl-2-[5-(1-phenylethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (116)



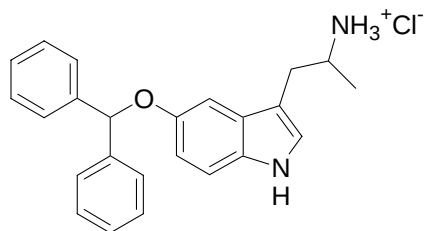
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,51 mmol) **70** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	80 mg (0,24 mmol)	farbloser Feststoff	47 % d. Th.
Smp:	231 - 233 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 294 M ⁺ (5); 251 (30); 147 (100); 105 (21)		

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, NH); 7,90 (br s, 3H, NH₃); 7,46 - 6,73 (m, 9H, ArH); 5,47 (m, 1H, OCH); 3,31 (m, 1H, CHN); 2,99 - 2,69 (m, 2H, CH₂); 1,55 (m, 3H, CH₃); 1,08 (m, 3H, CH₃)

CHN:
 ber.: C 68,97 H 7,01 N 8,47
 gef.: C 68,62 H 7,14 N 8,40

1-Methyl-2-(5-diphenylmethoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminhydrochlorid (117)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [80 mg (0,18 mmol) **71** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 20 mg (0,05 mmol) farbloser Feststoff 28 % d. Th.

Smp: 199 °C

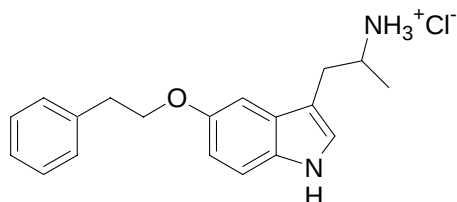
C₂₄H₂₅ClN₂O M = 392,92 g/mol

EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 356 M⁺ (2); 167 (100)

¹H-NMR (DMSO): 10,82 (br s, 1H, NH); 7,84 (br s, 3H, NH₃); 7,53 - 6,84 (m, 14H, ArH); 6,50 (s, 1H, OCH); 3,32 (m, 1H, CHN); 2,96 - 2,70 (m, 2H, CH₂); 1,07 (m, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃)

CHN:
 ber.: C 71,72 H 6,52 N 6,97 (C₂₄H₂₅ClN₂O • 0,5 H₂O)
 gef.: C 71,94 H 6,33 N 6,99

1-Methyl-2-(5-phenethoxy-1H-indol-3-yl)ethylaminhydrochlorid (118)



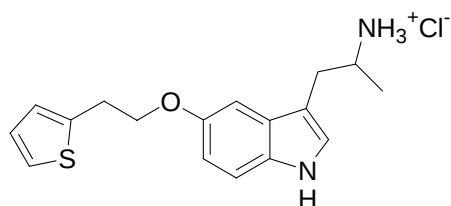
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,26 mmol) **72** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 35 mg (0,11 mmol) farbloser Feststoff 41 % d. Th.

Smp: 194 °C

C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 294 M ⁺⁺ (6); 251 (100); 147 (46)
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,86 (br s, 3H, NH ₃); 7,37 - 6,72 (m, 9H, ArH); 4,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,38 (m, 1H, CH); 3,05 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,02 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (m, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)
CHN:	ber.: C 68,97 H 7,01 N 8,47 gef.: C 68,71 H 7,12 N 8,45

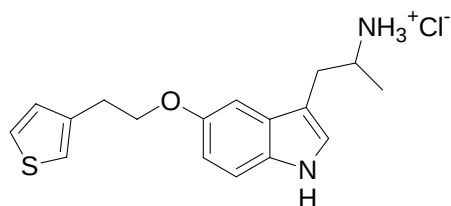
1-Methyl-2-{5-[2-(2-thienyl)ethoxy]-1*H*-indol-3-yl}ethylaminhydrochlorid (119)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,25 mmol) **73** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	20 mg (0,06 mmol)	farbloser Feststoff	24 % d. Th.
Smp:	194 - 196 °C		
C₁₇H₂₁ClN₂OS	M = 336,88 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 301 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,83 (br s, 1H, NH); 7,76 (br s, 3H, NH ₃); 7,51 - 6,78 (m, 7H, ArH); 4,17 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,36 (m, 1H, CH); 3,07 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 2,98 - 2,76 (m, 2H, CHCH ₂); 1,14 (m, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
HR-MS:	ber.: 300,1296	gef.: 300,1290	

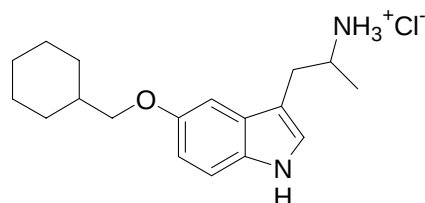
1-Methyl-2-{5-[2-(3-thienyl)ethoxy]-1*H*-indol-3-yl}ethylaminhydrochlorid (120)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,25 mmol) **74** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

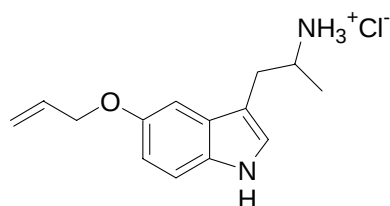
Ausbeute:	30 mg (0,09 mmol)	farbloser Feststoff	36 % d. Th.
Smp:	201 °C		
C₁₇H₂₁ClN₂OS	M = 336,88 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 301 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,77 (br s, 3H, NH ₃); 7,51 - 6,74 (m, 7H, ArH); 4,17 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,07 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂); 3,00 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (m, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 60,61 H 6,28 N 8,32	
	gef.:	C 60,31 H 6,28 N 8,01	

2-(5-Cyclohexylmethoxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (121)



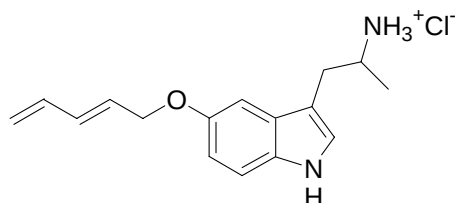
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [80 mg (0,21 mmol) **75** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	20 mg (0,06 mmol)	farbloser Feststoff	29 % d. Th.
Smp:	202 - 204 °C		
C₁₈H₂₇ClN₂O	M = 322,87 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 286 M ⁺⁺ (9); 243 (100); 147 (88)		
¹H-NMR (DMSO):	10,82 (br s, 1H, NH); 7,93 (br s, 3H, NH ₃); 7,25 - 6,71 (m, 4H, ArH); 3,77 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, NCH); 3,04 - 2,70 (m, 2H, NCHCH ₂); 1,90 - 0,98 (m, 14H, AlkylH)		
HR-MS:	ber.: 286,2045	gef.: 286,2041	

2-(5-Allyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (122)

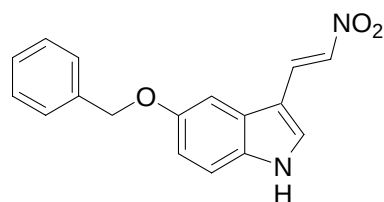
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,61 mmol) **76** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	95 mg (0,36 mmol)	farbloser Feststoff	58 % d. Th.
Smp:	200 - 201 °C		
C₁₄H₁₉ClN₂O	M = 266,77 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 230 M ⁺⁺ (11); 187 (85); 146 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 7,98 (br s, 3H, NH ₃); 7,27 - 6,75 (m, 4H, ArH); 6,08 (m, 1H); 5,46 - 5,23 (m, 2H); 4,56 (m, 2H); 3,39 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,73 (m, 2H, CHCH ₂); 1,16 (m, <i>J</i> = 6,36Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,03 H 7,18 N 10,50	
	gef.:	C 62,71 H 6,95 N 10,28	

1-Methyl-2-(5-penta-2,4-dienyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethylaminhydrochlorid (123)

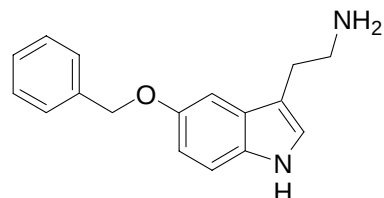
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [50 mg (0,14 mmol) **77** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	15 mg (0,05 mmol)	farbloser Feststoff	36 % d. Th.
Smp:	175 °C		
C₁₆H₂₁ClN₂O	M = 292,80 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 257 [MH] ⁺ (3) ; 191 (5) ; 91 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,82 (br s, 3H, NH ₃); 7,28 - 6,76 (m, 4H, ArH); 6,41 (m, 2H); 6,00 (m, 1H); 5,34 - 5,12 (m, 2H); 4,61 (m, 2H); 3,32 (m, 1H, CHN); 2,96 - 2,70 (m, 2H, CHCH ₂); 1,07 (m, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,68 H 6,34 N 9,28 (C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O • 0,5 H ₂ O)	
	gef.:	C 63,30 H 6,77 N 9,00	

5-Benzyloxy-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (10)

Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [10,1 g (40 mmol) **8** in 200 ml Toluol + 40 ml Nitromethan + 5,39 g (70 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute:	9,1 g (31 mmol)	rote Kristalle	77 % d. Th.
Smp:	179 - 182 °C		
C₁₇H₁₄N₂O₃	M = 294,30 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 294 M ⁺ (28); 217 (16); 91 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,67 (br s, 1H, NH); 8,29 - 7,05 (m, 11H, ArH + VinylH); 5,17 (s, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 63,03 H 7,18 N 10,50	
	gef.:	C 62,71 H 6,95 N 10,28	

2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethylamin (14)

Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [4,6 g (121 mmol) LiAlH₄ in 50 ml THF + 5,9 g (20 mmol) **10**].

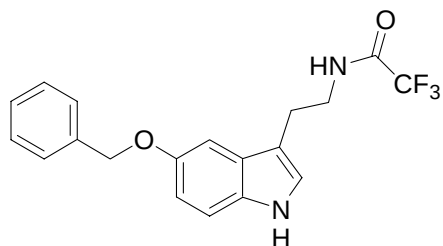
Ausbeute:	3,1 g (11,6 mmol)	bräunliches Öl	58 % d. Th.
C₁₇H₁₈N₂O	M = 266,34 g/mol		

Für analytische Zwecke wurden 0,2 g des Rohproduktes in 5 ml EtOAc gelöst, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Ether möglichst quantitativ ausgefällt. Der Niederschlag wird aus 96% EtOH umkristallisiert und mit Ether nachgefällt.

Smp:	243 °C
C₁₇H₁₈ClN₂O	M = 302,80 g/mol
ESI:	<i>m/z</i> : 267 [MH] ⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 8,05 (br s, 3H, NH_3); 7,54 - 6,80 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH_2); 3,07 - 2,94 (m, 4H, CH_2CH_2)
CHN:	ber.: C 65,48 H 6,48 N 8,79 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O} \bullet 0,5 \text{ H}_2\text{O}$)
	gef.: C 65,56 H 6,40 N 8,82

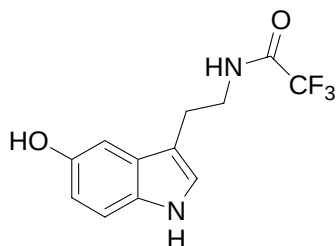
***N*-[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-2,2,2-trifluoracetamid (**16**)**



Die Darstellung erfolgt wie bei **17** beschrieben [2,7 g (10 mmol) **14** in 30 ml CH_2Cl_2 + 1,9 ml (11 mmol) *N*-Ethyldiisopropylamin + 1,45 ml (10,4 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid].

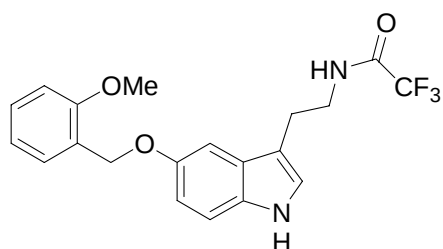
Ausbeute:	2,9 g (8,0 mmol)	farbloser Schaum	80 % d. Th.
Smp:	141 °C		
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	$M = 362,35 \text{ g/mol}$		
CI-MS (NH_3):	m/z (rel. Int.[%]): 380 [$M + \text{NH}_4$] $^+$ (64); 363 [$M + \text{H}$] $^+$ (100)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,71 (br s, 1H, NH); 9,54 (br s, 1H, NHCO); 7,50 - 6,78 (m, 9H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH_2); 3,44 (m, 2H, CH_2); 2,87 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)		

2,2,2-Trifluor-*N*-[2-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]acetamid (18**)**



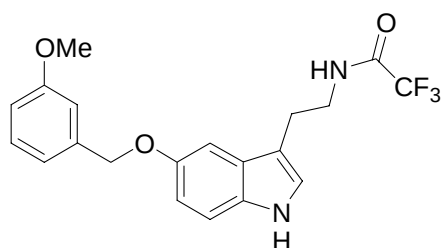
Die Darstellung erfolgt wie bei **19** beschrieben [3,6 g (10 mmol) **16** in 40 ml EtOH + 0,2 g Pd/C (10%)].

Ausbeute:	2,3 g (8,4 mmol)	farbloser Schaum	84 % d. Th.
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	$M = 272,22 \text{ g/mol}$		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 272 M^{++} (26); 159 (15); 146 (100)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,53 (br s, 1H, NH); 9,53 (br s, 1H, NHCO); 8,61 (s, 1H, OH); 7,14 - 6,58 (m, 4H, ArH); 3,41 (m, 2H, CH_2); 2,81 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, CH_2)		

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(2-methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (32)

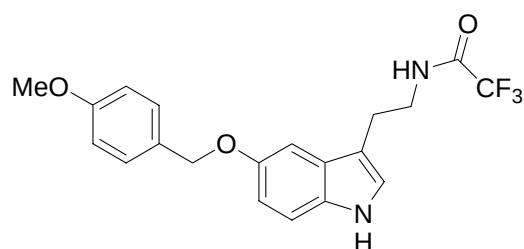
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,46 g (2,9 mmol) 2-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,27 g (0,69 mmol)	farbloser Feststoff	35 % d. Th.
Smp:	96 - 97 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₃	M = 392,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 392 M ⁺ (13); 146 (11); 121 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,56 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,34 (br s, 1H, NHCO); 5,16 (s, 2H, OCH ₂); 3,88 (s, 3H, CH ₃); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 61,22	H 4,88
	gef.:	C 61,17	H 5,19
		N 7,14	N 6,98

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(3-methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (33)

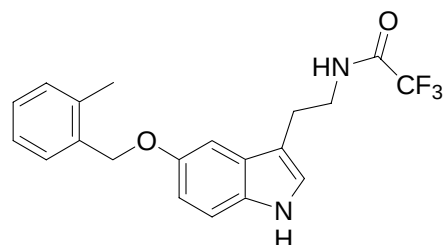
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,46 g (2,9 mmol) 3-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,43 g (1,1 mmol)	farbloser Feststoff	55 % d. Th.
Smp:	97 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₃	M = 392,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 392 M ⁺ (15); 146 (11); 121 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,01 (br s, 1H, NH); 7,36 - 6,84 (m, 8H, ArH); 6,37 (br s, 1H, NHCO); 5,08 (s, 2H, OCH ₂); 3,82 (s, 3H, CH ₃); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,00 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 61,22	H 4,88
	gef.:	C 61,10	H 4,80
		N 7,14	N 7,03

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(4-methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (34)

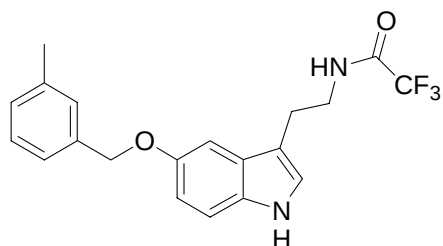
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,46 g (2,9 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,39 g (1,0 mmol)	farbloser Feststoff	50 % d. Th.
Smp:	116 - 117 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₃	M = 392,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 392 M ⁺ (2); 146 (2); 121 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,96 (br s, 1H, NH); 7,41 - 6,86 (m, 8H, ArH); 6,32 (br s, 1H, NHCO); 5,03 (s, 2H, OCH ₂); 3,82 (s, 3H, CH ₃); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 61,22 H 4,88 N 7,14	
	gef.:	C 61,24 H 4,80 N 7,05	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(2-methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (35)

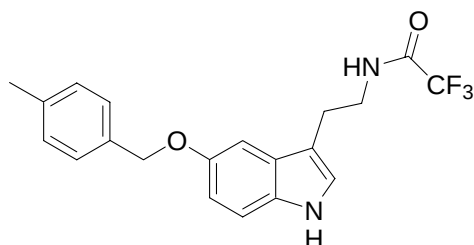
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 2-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,42 g (1,1 mmol)	farbloser Feststoff	55 % d. Th.
Smp:	105 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₂	M = 376,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 376 M ⁺ (62); 271 (16); 250 (15); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,47 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 3,69 (m, 2H, CH ₂); 3,00 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂); 2,41 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,82 H 5,09 N 7,44	
	gef.:	C 63,58 H 5,17 N 7,38	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(3-methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (36)

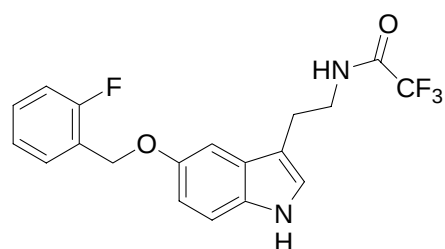
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 3-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,27 g (0,7 mmol)	farbloser Feststoff	35 % d. Th.
Smp:	84 - 85 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₂	M = 376,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 376 M ⁺ (37); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,31 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,34 (br s, 1H, NHCO); 5,07 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂); 2,38 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,82	H 5,09
	gef.:	C 63,60	H 5,37
		N 7,44	N 7,42

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(4-methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (37)

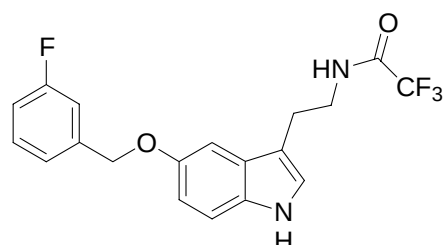
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 4-Methylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,38 g (1,0 mmol)	farbloser Feststoff	50 % d. Th.
Smp:	106 °C		
C₂₀H₁₉F₃N₂O₂	M = 376,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 376 M ⁺ (12); 105 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,97 (br s, 1H, NH); 7,38 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,32 (br s, 1H, NHCO); 5,06 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂); 2,36 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 63,82	H 5,09
	gef.:	C 63,76	H 5,24
		N 7,44	N 7,43

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(2-fluorbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (38)

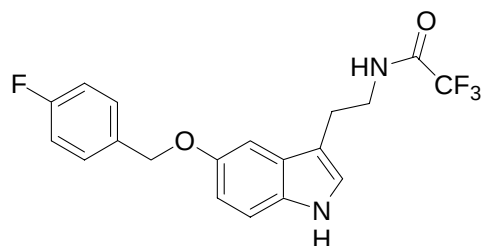
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 2-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,42 g (1,1 mmol)	farbloser Feststoff	55 % d. Th.
Smp:	101 - 103 °C		
C₁₉H₁₆F₄N₂O₂	M = 380,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 380 M ⁺ (10); 271 (10); 254 (8); 109 (37); 44 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,61 - 6,96 (m, 8H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,18 (s, 2H, OCH ₂); 3,68 (m, 2H, CH ₂); 3,02 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 60,00 H 4,24 N 7,37	
	gef.:	C 59,89 H 3,92 N 7,37	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(3-fluorbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (39)

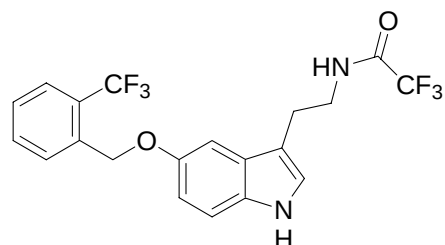
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,49 g (1,3 mmol)	farbloser Feststoff	65 % d. Th.
Smp:	138 - 139 °C		
C₁₉H₁₆F₄N₂O₂	M = 380,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 380 M ⁺ (59); 271 (48); 254 (34); 109 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,39 - 6,80 (m, 8H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,02 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 60,00 H 4,24 N 7,37	
	gef.:	C 60,03 H 3,92 N 7,37	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(4-fluorbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (40)

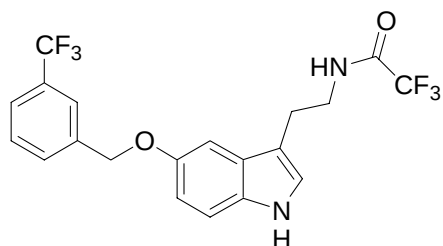
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,42 g (3,0 mmol) 4-Fluorbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,34 g (0,9 mmol)	farbloser Feststoff	45 % d. Th.
Smp:	147 - 148 °C		
C₁₉H₁₆F₄N₂O₂	M = 380,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 380 M ⁺ (22); 271 (20); 254 (15); 109 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,48 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,32 (br s, 1H, NHCO); 5,07 (s, 2H, OCH ₂); 3,68 (m, 2H, CH ₂); 3,02 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 60,00 H 4,24 N 7,37	
	gef.:	C 59,96 H 4,22 N 7,37	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(2-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (41)

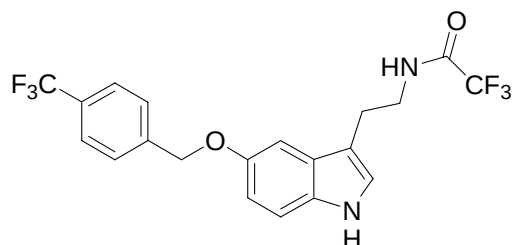
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 2-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,39 g (0,9 mmol)	farbloser Feststoff	45 % d. Th.
Smp:	96 °C		
C₂₀H₁₆F₆N₂O₂	M = 430,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 430 M ⁺ (100); 304 (58); 271 (76); 158 (41)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,98 (br s, 1H, NH); 7,84 - 6,91 (m, 8H, ArH); 6,30 (br s, 1H, NHCO); 5,32 (s, 2H, OCH ₂); 3,66 (m, 2H, CH ₂); 3,00 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 55,82 H 3,75 N 6,51	
	gef.:	C 55,54 H 3,74 N 6,50	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(3-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (42)

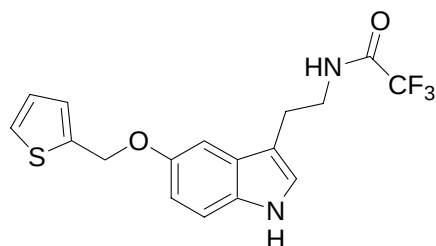
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 3-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,30 g (0,7 mmol)	farbloser Feststoff	35 % d. Th.
Smp:	128 °C		
C₂₀H₁₆F₆N₂O₂	M = 430,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 430 M ⁺⁺ (100); 304 (59); 271 (80); 159 (49)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,77 - 6,96 (m, 8H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,16 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,02 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 55,82 H 3,75 N 6,51	
	gef.:	C 55,61 H 3,92 N 6,60	

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(4-trifluormethylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (43)

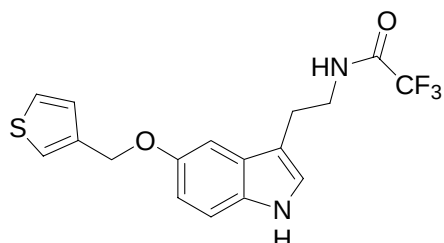
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,58 g (3,0 mmol) 4-Trifluormethylbenzylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,26 g (0,6 mmol)	farbloser Feststoff	30 % d. Th.
Smp:	135 °C		
C₂₀H₁₆F₆N₂O₂	M = 430,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 430 M ⁺⁺ (100); 304 (71); 271 (87); 159 (42)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,67 - 6,95 (m, 8H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,17 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,02 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 55,82 H 3,75 N 6,51	
	gef.:	C 55,81 H 3,57 N 6,47	

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(2-thienylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (44)

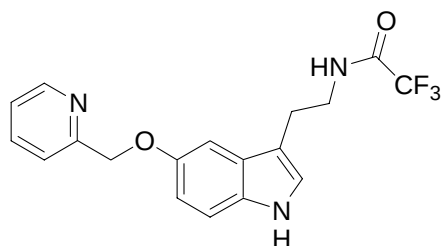
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,40 g (3,0 mmol) **21**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,23 g (0,6 mmol)	farbloser Feststoff	30 % d. Th.
Smp:	107 - 108 °C		
C₁₇H₁₅F₃N₂O₂S	M = 368,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 368 M ⁺⁺ (27); 97 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,34 - 6,92 (m, 7H, ArH); 6,34 (br s, 1H, NHCO); 5,26 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.: C 55,43 H 4,10 N 7,60		
	gef.: C 55,58 H 4,17 N 7,62		

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(3-thienylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (45)

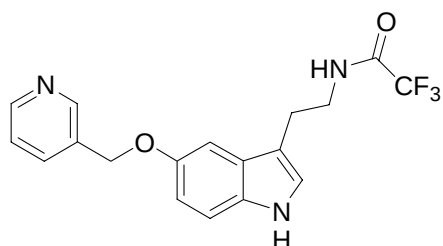
Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,40 g (3,0 mmol) **23**, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,18 g (0,5 mmol)	farbloser Feststoff	25 % d. Th.
Smp:	124 - 125 °C		
C₁₇H₁₅F₃N₂O₂S	M = 368,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 368 M ⁺⁺ (44); 271 (11); 146 (28); 97 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,97 (br s, 1H, NH); 7,40 - 6,91 (m, 7H, ArH); 6,32 (br s, 1H, NHCO); 5,10 (s, 2H, OCH ₂); 3,68 (m, 2H, CH ₂); 3,00 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.: C 55,43 H 4,10 N 7,60		
	gef.: C 55,20 H 4,25 N 7,52		

2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (46)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 2-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K_2CO_3 , 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,18 g (0,5 mmol)	farbloser Feststoff	25 % d. Th.
Smp:	128 °C		
C₁₈H₁₆F₃N₃O₂	M = 363,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 363 M ⁺ (36); 237 (100); 93 (90)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,61 (br s, 1H); 8,02 (br s, 1H); 7,87 - 6,98 (m, 7H, ArH); 6,42 (br s, 1H, NHCO); 5,29 (s, 2H, OCH ₂); 3,66 (m, 2H, CH ₂); 2,99 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.: C 58,77 H 4,52 N 11,42 (C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ • 0,25 H ₂ O)		
	gef.: C 58,70 H 4,38 N 11,17		

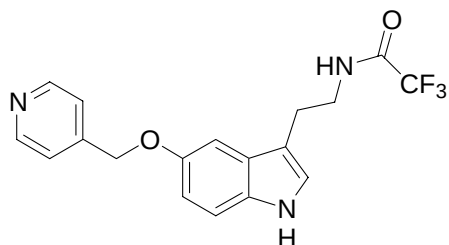
2,2,2-Trifluor-N-{2-[5-(pyridin-3-ylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}acetamid (47)

Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 3-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K_2CO_3 , 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,22 g (0,6 mmol)	farbloser Feststoff	30 % d. Th.
Smp:	134 °C		
C₁₈H₁₆F₃N₃O₂	M = 363,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 363 M ⁺ (100); 237 (99); 93 (96)		
¹H-NMR (MeOD):	8,68 (br s, 1H); 8,38 (br s, 1H); 7,98 - 6,82 (m, 7H, ArH); 6,42 (br s, 1H, NHCO); 5,18 (s, 2H, OCH ₂); 3,53 (m, 2H, CH ₂); 2,92 (t, 2H, CH ₂)		

CHN:	ber.:	C 58,77	H 4,52	N 11,42	(C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ • 0,25 H ₂ O)
	gef.:	C 58,85	H 4,46	N 11,20	

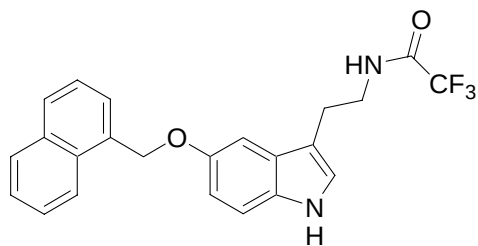
2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(pyridin-4-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (48)



Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,49 g (3,0 mmol) 4-Chlormethylpyridin Hydrochlorid, 2,1 g (15 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,15 g (0,4 mmol)	farbloser Feststoff	20 % d. Th.
Smp:	166 °C		
C₁₈H₁₆F₃N₃O₂	M = 363,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 363 M ⁺ (99); 271 (19); 237 (88); 93 (90)		
¹H-NMR (MeOD):	8,54 (br s, 1H); 7,61 - 6,89 (m, 8H, ArH); 5,22 (s, 2H, OCH ₂); 3,34 (m, 2H, CH ₂); 2,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 58,77 H 4,52 N 11,42	(C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ • 0,25 H ₂ O)
	gef.:	C 58,77 H 4,55 N 11,27	

2,2,2-Trifluor-*N*-{2-[5-(1-naphthylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}acetamid (49)

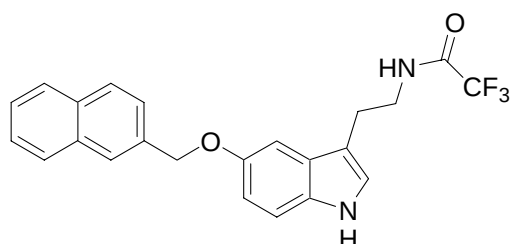


Die Darstellung erfolgt wie bei **53** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,53 g (3,0 mmol) 1-Naphthylmethylchlorid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃, 0,1 g (1,2 mmol) LiBr].

Ausbeute:	0,49 g (1,2 mmol)	hellgelbes Öl	60 % d. Th.
C₂₃H₁₉F₃N₂O₂	M = 412,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 412 M ⁺ (25); 141 (100)		

¹H-NMR (CDCl ₃):	8,35 - 6,96 (m, 12H, ArH + NH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 5,54 (s, 2H, OCH ₂); 3,67 (m, 2H, CH ₂); 3,03 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H, CH ₂)
CHN:	ber.: C 66,98 H 4,64 N 6,79
	gef.: C 66,81 H 4,93 N 6,79

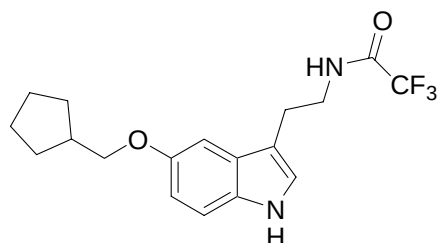
2,2,2-Trifluor-*N*-[2-[5-(2-naphthylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl]acetamid (**50**)



Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,66 g (3,0 mmol) 2-Naphthylmethylbromid, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃; Reaktionszeit: 24h].

Ausbeute:	0,41 g (1,0 mmol)	hellgelbes Öl	50 % d. Th.
Smp:	118 °C		
C₂₃H₁₉F₃N₂O₂	M = 412,40 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 412 M ⁺ (6); 141 (100)		
¹H-NMR (CDCl ₃):	7,97 - 6,91 (m, 12H, ArH + NH); 6,31 (br s, 1H, NHCO); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 3,65 (m, 2H, CH ₂); 3,01 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.: C 66,98 H 4,64 N 6,79		
	gef.: C 66,59 H 4,60 N 6,77		

N-[2-(5-Cyclopentylmethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoracetamid (**51**)



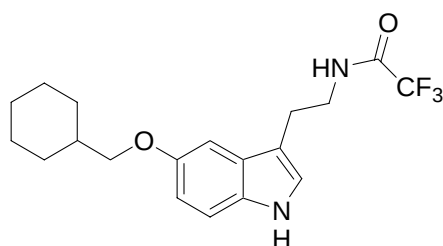
Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,82 g (5,0 mmol) Brommethylcyclopentan (**29**), 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

Ausbeute:	0,15 g (0,4 mmol)	farbloser Schaum	20 % d. Th.
C₁₈H₂₁F₃N₂O₂	M = 354,37 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 354 M ⁺ (27); 272 (12); 228 (16); 146 (100)		

¹H-NMR (CDCl₃): 7,95 (br s, 1H, NH); 7,29 - 6,86 (m, 4H, ArH); 6,33 (br s, 1H, NHCO); 3,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH₂); 3,69 (m, 2H, CH₂); 3,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂); 1,90 - 1,25 (m, 9H, AlkylH)

HR-MS: ber.: 354,1555 gef.: 354,1557

***N*-[2-(5-Cyclohexylmethoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamid (52)**



Die Darstellung erfolgt wie bei **65** beschrieben [0,54 g (2,0 mmol) **18** in 40 ml Aceton + 0,9 g (5,0 mmol) Brommethylcyclohexan, 1,4 g (10 mmol) K₂CO₃].

Ausbeute: 0,15 g (0,4 mmol) farbloser Schaum 20 % d. Th.

Smp: 129 - 131 °C

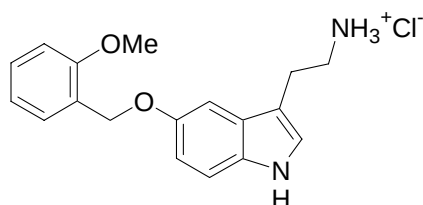
C₁₉H₂₃F₃N₂O₂ M = 368,39 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 368 M⁺ (39); 272 (20); 242 (22); 146 (100)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,96 (br s, 1H, NH); 7,29 - 6,86 (m, 4H, ArH); 6,34 (br s, 1H, NHCO); 3,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂); 3,67 (m, 2H, CH₂); 3,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂); 1,93 - 1,05 (m, 11H, AlkylH)

CHN:
ber.: C 61,95 H 6,29 N 7,60
gef.: C 61,83 H 6,07 N 7,76

2-[5-(2-Methoxybenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (78)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,49 mmol) **32** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 45 mg (0,14 mmol) farbloser Feststoff 29 % d. Th.

Smp: 211 - 213 °C

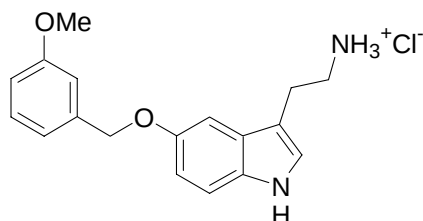
C₁₈H₂₁ClN₂O₂ M = 332,82 g/mol

ESI: m/z : 297 $[MH]^+$

1H -NMR (DMSO): 10,81 (br s, 1H, NH); 7,73 (br s, 3H, NH_3); 7,48 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,04 (s, 2H, OCH_2); 3,83 (s, 3H, CH_3); 3,09 - 2,91 (m, 4H, CH_2)

CHN:
 ber.: C 64,96 H 6,36 N 8,42
 gef.: C 64,63 H 6,04 N 8,06

2-[5-(3-Methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (79)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,49 mmol) **33** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 55 mg (0,16 mmol) farbloser Feststoff 33 % d. Th.

Smp: 213 - 214 °C

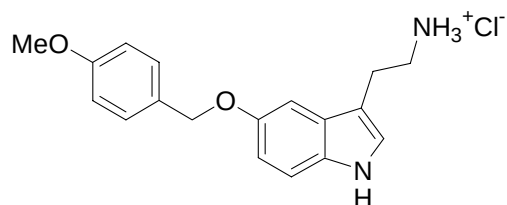
$C_{18}H_{21}ClN_2O_2$ M = 332,82 g/mol

EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 296 M^{++} (46); 267 (100); 146 (81)

1H -NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, NH); 7,79 (br s, 3H, NH_3); 7,32 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH_2); 3,84 (s, 3H, CH_3); 3,09 - 2,91 (m, 4H, CH_2)

CHN:
 ber.: C 64,96 H 6,36 N 8,42
 gef.: C 64,98 H 6,65 N 8,16

2-[5-(4-Methoxybenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (80)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,49 mmol) **34** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 65 mg (0,20 mmol) farbloser Feststoff 40 % d. Th.

Smp: 191 °C

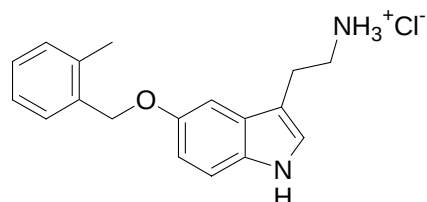
$C_{18}H_{21}ClN_2O_2$ M = 332,82 g/mol

ESI: m/z : 297 $[MH]^+$

1H -NMR (DMSO): 10,76 (br s, 1H, NH); 7,82 (br s, 3H, NH_3); 7,39 - 6,76 (m, 8H, ArH); 5,02 (s, 2H, OCH_2); 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,07 - 2,90 (m, 4H, CH_2)

CHN:
 ber.: C 64,52 H 6,39 N 8,36 ($C_{18}H_{21}ClN_2O_2 \cdot 1/8 H_2O$)
 gef.: C 64,48 H 6,10 N 8,03

2-[5-(2-Methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (81)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **35** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 127 mg (0,40 mmol) farbloser Feststoff 75 % d. Th.

Smp: 225 - 227 °C

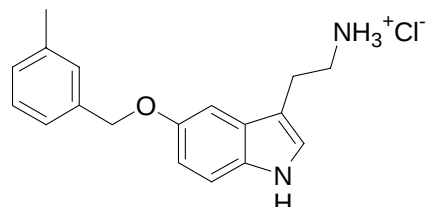
$C_{18}H_{21}ClN_2O$ M = 316,13 g/mol

EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 280 M^{++} (57); 251 (100); 250 (75); 146 (93); 105 (74)

1H -NMR (DMSO): 10,78 (br s, 1H, NH); 7,76 (br s, 3H, NH_3); 7,43 - 6,81 (m, 8H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH_2); 2,32 (s, 3H, CH_3)

CHN:
 ber.: C 68,24 H 6,68 N 8,84
 gef.: C 68,22 H 6,86 N 8,73

2-[5-(3-Methylbenzyloxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (82)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **36** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

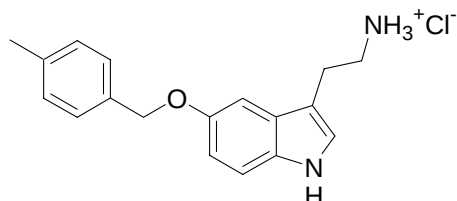
Ausbeute: 105 mg (0,33 mmol) farbloser Feststoff 62 % d. Th.

Smp: 247 °C

$C_{18}H_{21}ClN_2O$ M = 316,13 g/mol

EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 280 $M^{+•}$ (51); 251 (100); 250 (90); 146 (79); 105 (55)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,78 (br s, 1H, NH); 7,81 (br s, 3H, NH_3); 7,28 - 6,79 (m, 8H, ArH); 5,04 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH_2); 2,32 (s, 3H, CH_3)
CHN:	ber.: C 67,75 H 6,71 N 8,78 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O} \bullet 1/8 \text{H}_2\text{O}$)
	gef.: C 68,05 H 7,18 N 8,68

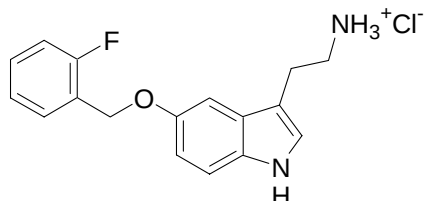
2-[5-(4-Methylbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (83)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **37** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	70 mg (0,22 mmol)	farbloser Feststoff	42 % d. Th.
Smp:	236 - 237 °C		
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$	$M = 316,13 \text{ g/mol}$		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 280 $M^{+•}$ (60); 251 (79); 250 (66); 146 (90); 105 (100)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,77 (br s, 1H, NH); 7,78 (br s, 3H, NH_3); 7,38 - 6,78 (m, 8H, ArH); 5,03 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH_2); 2,28 (s, 3H, CH_3)		
CHN:	ber.: C 68,24 H 6,68 N 8,84		
	gef.: C 68,01 H 6,72 N 8,82		

2-[5-(2-Fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (84)

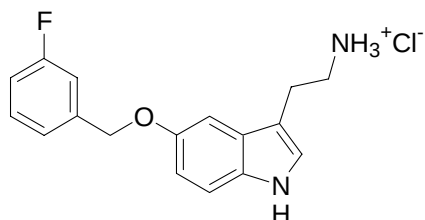


Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **38** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	90 mg (0,28 mmol)	farbloser Feststoff	53 % d. Th.
Smp:	236 - 237 °C		
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}$	$M = 320,79 \text{ g/mol}$		

EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 284 M ⁺ • (45); 255 (100); 254 (94); 146 (88); 109 (31)		
¹H-NMR (DMSO):	10,88 (br s, 1H, NH); 8,15 (br s, 3H, NH ₃); 7,64 - 6,79 (m, 8H, ArH); 5,14 (s, 2H, OCH ₂); 3,00 (m, 4H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 63,65	H 5,66
	gef.:	C 63,20	H 5,86

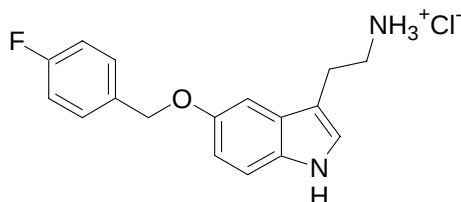
2-[5-(3-Fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (85)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **39** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	145 mg (0,45 mmol)	farbloser Feststoff	85 % d. Th.
Smp:	255 - 256 °C		
C₁₇H₁₈ClFN₂O	M = 320,79 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 284 M ⁺ • (12); 255 (35); 254 (31); 146 (50); 109 (14)		
¹H-NMR (DMSO):	10,83 (br s, 1H, NH); 7,85 (br s, 3H, NH ₃); 7,48 - 6,82 (m, 8H, ArH); 5,14 (s, 2H, OCH ₂); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 63,65	H 5,66
	gef.:	C 63,29	H 5,63

2-[5-(4-Fluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (86)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,53 mmol) **40** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

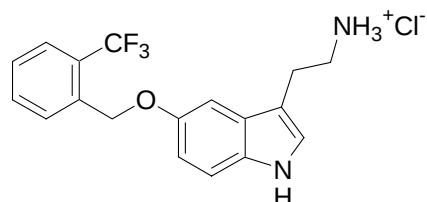
Ausbeute:	60 mg (0,19 mmol)	farbloser Feststoff	36 % d. Th.
Smp:	243 °C		
C₁₇H₁₈ClFN₂O	M = 320,79 g/mol		

ESI: m/z : 285 $[MH]^+$

1H -NMR (DMSO): 10,81 (br s, 1H, NH); 7,79 (br s, 3H, NH_3); 7,55 - 6,81 (m, 8H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH_2); 3,04 - 2,92 (m, 4H, CH_2)

CHN:
 ber.: C 63,21 H 5,68 N 8,67 ($C_{17}H_{18}ClFN_2O \bullet 1/8 H_2O$)
 gef.: C 63,24 H 6,07 N 8,40

2-[5-(2-Trifluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (87)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,46 mmol) **41** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 125 mg (0,34 mmol) farbloser Feststoff 74 % d. Th.

Smp: 234 °C

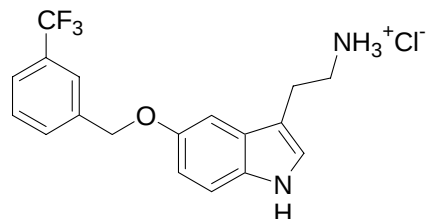
$C_{18}H_{18}ClF_3N_2O$ M = 370,80 g/mol

EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 334 $M^{+•}$ (42); 305 (100); 304 (100); 146 (92)

1H -NMR (DMSO): 10,87 (br s, 1H, NH); 7,83 - 6,88 (m, 11H, ArH + NH_3); 5,22 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,89 (m, 4H, CH_2)

CHN:
 ber.: C 58,30 H 4,89 N 7,55
 gef.: C 57,93 H 4,97 N 7,51

2-[5-(3-Trifluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (88)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,46 mmol) **42** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

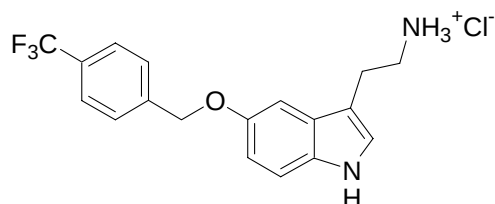
Ausbeute: 66 mg (0,18 mmol) farbloser Feststoff 39 % d. Th.

Smp: 215 - 218 °C

$C_{18}H_{18}ClF_3N_2O$ M = 370,80 g/mol

EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 334 M^{+} (16); 305 (47); 304 (44); 146 (100)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,82 (br s, 1H, NH); 7,83 - 6,83 (m, 11H, ArH + NH_3); 5,23 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,89 (m, 4H, CH_2)			
CHN:	ber.:	C 57,79	H 4,93	N 7,51 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O} \bullet 0,25 \text{H}_2\text{O}$)
	gef.:	C 57,79	H 4,83	N 7,28

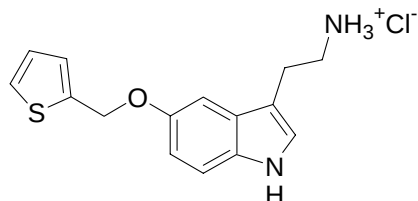
2-[5-(4-Trifluorbenzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (89)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,46 mmol) **43** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	136 mg (0,36 mmol)	farbloser Feststoff	78 % d. Th.
Smp:	246 - 247 °C		
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$	$M = 370,80 \text{ g/mol}$		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 334 M^{+} (14); 305 (41); 304 (37); 146 (100)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,83 (br s, 1H, NH); 7,83 - 6,81 (m, 11H, ArH + NH_3); 5,21 (s, 2H, OCH_2); 3,08 - 2,91 (m, 4H, CH_2)		
CHN:	ber.:	C 58,30	H 4,89
	gef.:	C 58,49	H 5,13

2-[5-(2-Thienylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (90)

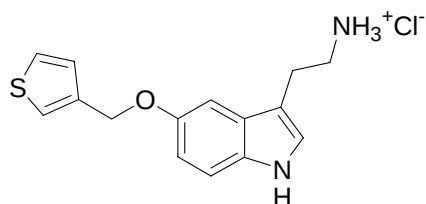


Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,54 mmol) **44** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	85 mg (0,28 mmol)	farbloser Feststoff	51 % d. Th.
Smp:	179 - 181 °C		
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$	$M = 308,83 \text{ g/mol}$		

EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 272 M^{+} (35); 243 (62); 175 (33); 146 (78); 97 (100)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	10,83 (br s, 1H, NH); 7,79 (br s, 3H, NH_3); 7,55 - 6,80 (m, 7H, ArH); 5,28 (s, 2H, OCH_2); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH_2)			
CHN:	ber.:	C 57,50	H 5,63	N 8,94 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS} \bullet 0,25 \text{ H}_2\text{O}$)
	gef.:	C 57,77	H 5,72	N 8,58

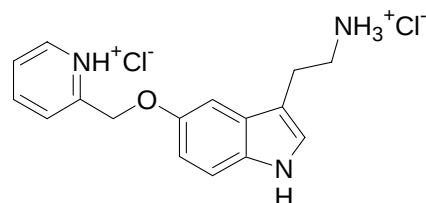
2-[5-(3-Thienylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (91)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,27 mmol) **45** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	25 mg (0,08 mmol)	farbloser Feststoff	30 % d. Th.
Smp:	205 - 207 °C		
C₁₅H₁₇ClN₂OS	M = 308,83 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : [273 MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,79 (br s, 1H, NH); 7,79 (br s, 3H, NH ₃); 7,43 - 6,78 (m, 7H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,06 - 2,92 (m, 4H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 58,06 H 5,60 N 9,02	(C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ OS • 1/8 H ₂ O)
	gef.:	C 58,02 H 6,00 N 8,61	

2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylamindihydrochlorid (92)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,28 mmol) **46** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K_2CO_3 ; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	15 mg (0,04 mmol)	farbloser Feststoff	14 % d. Th.
Smp:	222 - 224 °C		

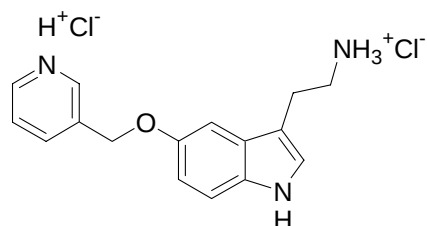
C₁₆H₁₉Cl₂N₃O M = 340,25 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 267 M⁺ (13); 238 (74); 237 (46); 146 (100); 93 (41)

¹H-NMR (MeOD): 8,85 - 6,99 (m, 8H, ArH); 5,58 (s, 2H, OCH₂); 3,29 - 3,06 (m, 4H, CH₂)

CHN: ber.: C 51,69 H 6,05 N 11,30 (C₁₆H₁₉Cl₂N₃O • 1,75 H₂O)
gef.: C 51,78 H 6,02 N 11,13

2-[5-(Pyridin-3-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamindihydrochlorid (93)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,55 mmol) **47** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 65 mg (0,19 mmol) farbloser Feststoff 35 % d. Th.

Smp: 167 °C

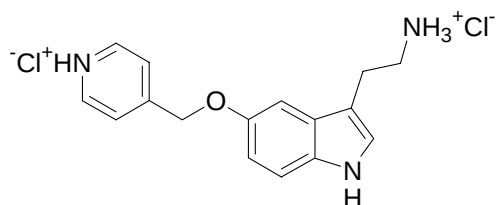
C₁₆H₁₉Cl₂N₃O M = 340,25 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 267 M⁺ (14); 238 (90); 237 (28); 146 (100); 93 (48)

¹H-NMR (MeOD): 8,97 - 6,93 (m, 8H, ArH); 5,38 (s, 2H, OCH₂); 3,26 - 3,05 (m, 4H, CH₂)

CHN: ber.: C 52,32 H 6,03 N 11,44 (C₁₆H₁₉Cl₂N₃O • 1,5 H₂O)
gef.: C 52,59 H 6,06 N 11,44

2-[5-(Pyridin-4-ylmethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethylamindihydrochlorid (94)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,28 mmol) **48** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute: 55 mg (0,16 mmol) farbloser Feststoff 57 % d. Th.

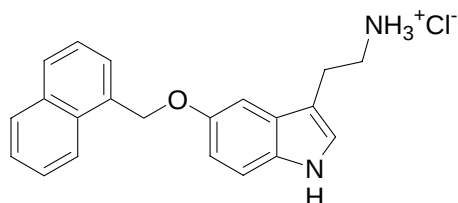
Smp: 187 °C

C₁₆H₁₉Cl₂N₃O M = 340,25 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 267 M⁺ (14); 238 (90); 237 (28); 146 (100); 93 (48)

¹H-NMR (MeOD):	8,49 - 6,95 (m, 8H, ArH); 5,48 (s, 2H, OCH ₂); 3,25 - 3,05 (m, 4H, CH ₂)
CHN:	ber.: C 51,69 H 6,05 N 11,30 (C ₁₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O • 1,75 H ₂ O)
	gef.: C 51,69 H 6,02 N 11,15

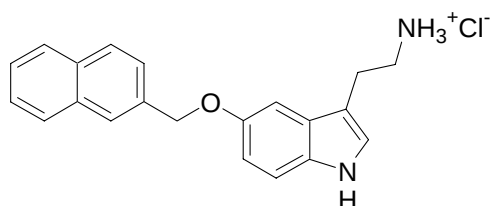
2-[5-(1-Naphthylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (95)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,48 mmol) **49** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH].

Ausbeute:	100 mg (0,28 mmol)	farbloser Feststoff	58 % d. Th.
Smp:	218 - 220 °C		
C₂₁H₂₁ClN₂O	M = 352,86 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 316 M ⁺ (17); 287 (20); 286 (12); 141 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, NH); 8,13 - 6,81 (m, 14H, ArH + NH ₃); 5,53 (s, 2H, OCH ₂); 3,08 - 2,92 (m, 4H, CH ₂)		
CHN:	ber.: C 69,70 H 6,13 N 7,74 (C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O • 0,5 H ₂ O)		
	gef.: C 70,02 H 5,77 N 7,47		

2-[5-(2-Naphthylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (96)

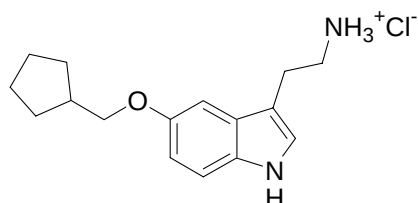


Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [200 mg (0,48 mmol) **50** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus MeOH].

Ausbeute:	125 mg (0,35 mmol)	farbloser Feststoff	73 % d. Th.
Smp:	240 - 243 °C		
C₂₁H₂₁ClN₂O	M = 352,86 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 316 M ⁺ (27); 287 (41); 286 (26); 141 (100)		

¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, NH); 8,02 - 6,85 (m, 14H, ArH + NH ₃); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 3,08 - 2,92 (m, 4H, CH ₂)
CHN:	ber.: C 70,00 H 6,28 N 7,59 (C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O • 0,5 MeOH)
	gef.: C 70,25 H 6,52 N 7,67

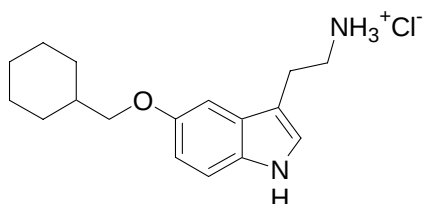
2-[5-(Cyclopentylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (97)



Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,28 mmol) **51** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH/H₂O].

Ausbeute:	19 mg (0,06 mmol)	farbloser Feststoff	21 % d. Th.
Smp:	244 - 247 °C		
C₁₆H₂₃ClN₂O	M = 294,82 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 258 M ⁺ • (34); 228 (96); 146 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,77 (br s, 1H, NH); 7,87 (br s, 3H, NH ₃); 7,25 - 6,71 (m, 4H, ArH); 3,81 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H, OCH ₂); 3,08 - 2,89 (m, 4H, CH ₂); 1,78 - 1,28 (m, 9H, AlkylH)		
HR-MS:	ber.: 258,1732	gef.: 258,1730	

2-[5-(Cyclohexylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethylaminhydrochlorid (98)



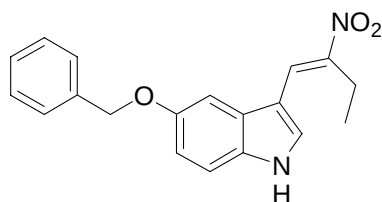
Die Darstellung erfolgt wie bei **99** beschrieben [100 mg (0,27 mmol) **52** in 20 ml MeOH + 5 ml 2 M K₂CO₃; fällen mit isopropanolischer HCl, Umkristallisation aus EtOH/H₂O].

Ausbeute:	43 mg (0,14 mmol)	farbloser Feststoff	52 % d. Th.
Smp:	248 - 249 °C		
C₁₇H₂₅ClN₂O	M = 308,85 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 272 M ⁺ • (28); 242 (41); 286 (86); 146 (100)		

¹H-NMR (DMSO): 10,79 (br s, 1H, NH); 7,88 (br s, 3H, NH₃); 7,25 - 6,71 (m, 4H, ArH); 3,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, OCH₂); 3,08 - 2,92 (m, 4H, CH₂); 1,86 - 1,03 (m, 11H, AlkylH)

CHN:
 ber.: C 66,11 H 8,18 N 9,07
 gef.: C 65,99 H 8,32 N 8,98

5-Benzyloxy-3-(2-nitro-1-buten-1-yl)-1H-indol (126)



Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [1,0 g (4,0 mmol) **8** + 20 ml Toluol + 10 ml 1-Nitropropan + 0,4 g (6,0 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute: 0,57 g (1,8 mmol) hellrote Kristalle 45 % d. Th.

Smp: 172 - 174 °C

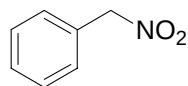
C₁₉H₁₈N₂O₃ M = 322,36 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 322 M⁺ (36); 231 (17); 91 (100)

¹H-NMR (DMSO): 12,07 (br s, 1H, NH); 8,47 - 6,93 (m, 10H, ArH + VinylH); 5,19 (s, 2H, OCH₂); 2,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃)

HR-MS: ber.: 322,1317 gef.: 322,1320

Nitromethylbenzen (125)



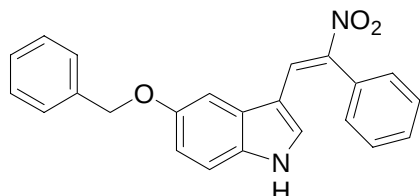
Zu einer Mischung aus 10 g (65 mmol) Silbernitrit und 30 ml H₂O werden 2,7 g (16 mmol) Benzylbromid gegeben. Die Mischung wird vor Licht geschützt für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz filtriert und das Filtrat 3x mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (FM: EtOAc + PE = 5 + 95).

Ausbeute: 1,0 g (7,3 mmol) gelbes Öl 46 % d. Th.

C₇H₇NO₂ M = 137,14 g/mol

CI-MS (NH₃): m/z : 172 [M + NH₄ + NH₃]⁺; 155 [M + NH₄]⁺
¹H-NMR (CDCl₃): 7,45 (m, 5H, ArH); 5,45 (s, 2H, CH₂)

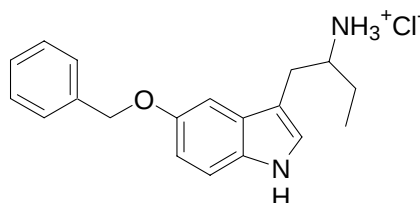
5-Benzoyloxy-3-(2-nitro-2-phenylvinyl)-1H-indol (127)



Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [1,0 g (4,0 mmol) **8** + 20 ml Toluol + 0,9 g (7,0 mmol) **MS323** + 0,2 g (3,0 mmol) Ammoniumacetat; refluxieren mit Wasserabscheider; säulenchromatographische Reinigung (FM: EtOAc + PE = 1 + 1)].

Ausbeute: 0,57 g (1,8 mmol) orange-rote Kristalle 45 % d. Th.
Smp: 203 - 204 °C
C₂₃H₁₈N₂O₃ M = 370,40 g/mol
EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 370 M⁺⁺ (27); 239 (15); 91 (100)
¹H-NMR (DMSO): 11,84 (br s, 1H, NH); 8,71 - 6,59 (m, 15H, ArH + VinylH); 5,04 (s, 2H, PhCH₂);
CHN:
ber.: C 74,58 H 4,90 N 7,56
gef.: C 74,38 H 5,02 N 7,45

1-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-ylmethyl)propylaminhydrochlorid (128)



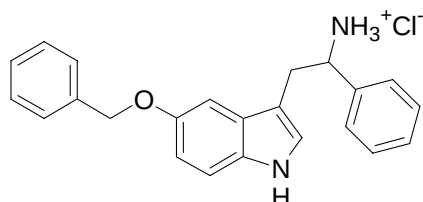
Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,32 g (1,0 mmol) **126** in 100 ml THF].

Ausbeute: 150 mg (0,45 mmol) farbloser Feststoff 45 % d. Th.
Smp: 248 - 249 °C
C₁₉H₂₃ClN₂O M = 330,85 g/mol
ESI: m/z : 295 [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (br s, 1H, NH); 7,84 (br s, 3H, NH₃); 7,50 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH₂); 3,25 (m, 1H, CH); 2,89 (m, 2H, CH₂); 1,54 (m, 2H, CH₂); 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, CH₃)

CHN:
 ber.: C 68,05 H 7,06 N 8,35 (C₁₉H₂₃ClN₂O • 0,25 H₂O)
 gef.: C 68,14 H 6,94 N 8,32

2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethylaminhydrochlorid (129)



Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,37 g (1,0 mmol) **127** in 100 ml THF].

Ausbeute: 45 mg (0,12 mmol) farbloser Feststoff 12 % d. Th.

Smp: 230 - 234 °C

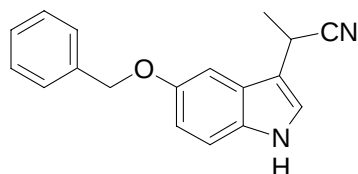
C₂₃H₂₃ClN₂O M = 378,89 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int.[%]): 343 [MH]⁺ (100); 253 (24); 106 (18)

¹H-NMR (DMSO): 10,72 (br s, 1H, NH); 8,43 (br s, 3H, NH₃); 7,50 - 6,77 (m, 14H, ArH); 5,06 (s, 2H, OCH₂); 4,49 (m, 1H, CH); 3,32 - 3,11 (m, 2H, CHCH₂)

CHN:
 ber.: C 71,35 H 6,25 N 7,24 (C₂₃H₂₃ClN₂O • 0,5 H₂O)
 gef.: C 71,55 H 6,42 N 7,20

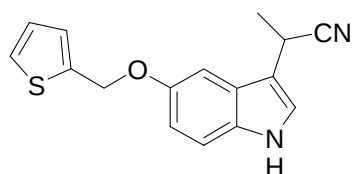
2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)propionitril (130)



Zu einer Mischung aus 1,1 g (5 mmol) 5-Benzoyloxy-1*H*-indol (**5**) in 25 ml Toluol werden langsam und unter Eiskühlung 5 ml (5 mmol) Ethylmagnesiumbromid 1M Lösung in THF getropft. Danach wird für 2 h refluxiert, 0,33 g (2,5 mmol) 2-Brompropionitril zugegeben und nochmals für 2 h refluxiert. Der gesamte Ansatz wird dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 25 + 75). Es konnten 0,4 g nicht umgesetztes Edukt zurückgewonnen werden. Die Ausbeute wurde deshalb auf die Menge des umgesetzten Edukts berechnet.

Ausbeute:	0,25 g (0,9 mmol)	hellbrauner Feststoff	29 % d. Th.
Smp:	115 - 118 °C		
C₁₈H₁₆N₂O	M = 276,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 276 M ⁺⁺ (14); 185 (26); 91 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,04 (br s, 1H, NH); 7,40 - 6,95 (m, 9H, ArH); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H, CH); 1,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CH ₃)		
HR-MS:	ber.: 276,1263	gef.: 276,1261	

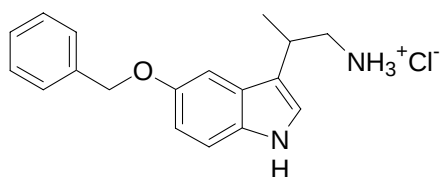
2-[5-(2-Thienyl)methoxy-1H-indol-3-yl]propionitril (**131**)



Die Darstellung erfolgt wie bei **130** beschrieben [0,46 g (2,0 mmol) **7** + 2 ml (2 mmol) 1M Ethylmagnesiumbromid Lösung + 0,13 g (1,0 mmol) 2-Brompropionitril].

Ausbeute:	0,11 g (0,4 mmol)	hellbraunes Öl	20 % d. Th.
C₁₆H₁₄N₂O	M = 282,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 282 M ⁺⁺ (30); 97 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,06 (br s, 1H, NH); 7,36 - 6,75 (m, 7H, ArH); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 4,13 (q, J = 7,4 Hz, 1H, CH); 1,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₃)		

2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)propylaminhydrochlorid (**132**)



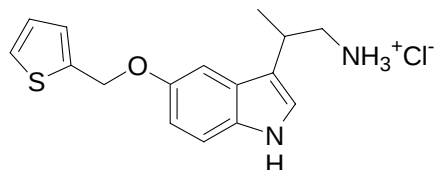
Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,2 g (0,7 mmol) **130** in 100 ml THF].

Ausbeute:	35 mg (0,11 mmol)	farbloser Feststoff	16 % d. Th.
Smp:	240 - 241 °C		
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 281 [MH] ⁺		

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (br s, 1H, NH); 7,92 (br s, 3H, NH₃); 7,50 - 6,80 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH₂); 3,27 (m, 1H, CHCH₂); 3,12 - 2,89 (m, 2H, CHCH₂); 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃)

CHN:
 ber.: C 68,24 H 6,68 N 8,84
 gef.: C 68,13 H 6,94 N 8,73

2-[5-(2-Thienyl)methoxy-1*H*-indol-3-yl]propylaminhydrochlorid (133)



Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,15 g (4,0 mmol) LiAlH₄ + 0,11 g (0,4 mmol) **131** in 100 ml THF].

Ausbeute: 20 mg (0,06 mmol) farbloser Feststoff 15 % d. Th.

Smp: 152 °C

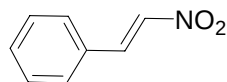
C₁₆H₁₉ClN₂OS M = 322,85 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* : 287 [MH]⁺

¹H-NMR (DMSO): 10,86 (br s, 1H, NH); 7,84 (br s, 3H, NH₃); 7,55 - 6,77 (m, 7H, ArH); 5,29 (s, 2H, OCH₂); 3,28 (m, 1H, CHCH₂); 3,16 - 2,89 (m, 2H, CHCH₂); 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃)

CHN:
 ber.: C 58,71 H 6,00 N 8,56 (C₁₆H₁₉ClN₂OS • 0,25 H₂O)
 gef.: C 58,96 H 5,99 N 8,35

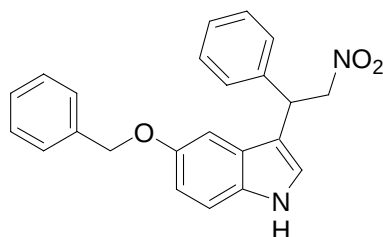
(2-Nitro-vinyl)benzen (134)



Zu 50 ml Methanol und 6,1 g (100 mmol) Nitromethan werden 0,5 ml einer 10,5 M NaOH gegeben. Unter Eiskühlung wird nun langsam 10,6 g (100 mmol) Benzaldehyd zugegeben und anschließend 9,5 ml einer 10,5 M NaOH, so dass die Temperatur 15°C nicht übersteigt. Der festen Mischung werden 50 ml Methanol zugefügt um das Rühren wieder zu ermöglichen. Nach 1 h wird die Mischung auf 100 ml Eis/Wasser gegossen und mit HCl neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute:	9,8 g (66 mmol)	gelbe Kristalle	66 % d. Th.
Smp:	52 - 54 °C		
C₈H₇NO₂	M = 149,15 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 149 M ⁺ (80); 132 (17); 102 (72); 91 (66); 77(100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,01 (m, 1H); 7,62 - 7,41 (m, 6H)		
CHN:	ber.:	C 64,42 H 4,73 N 9,39	
	gef.:	C 64,34 H 4,92 N 9,35	

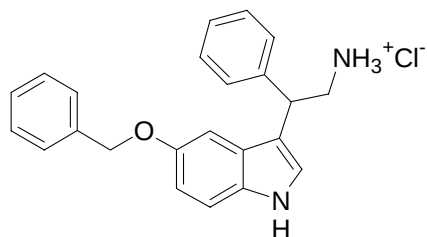
5-Benzyloxy-3-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-indol (135)



5,0 g Kieselgel werden zu einer Mischung aus 1,1 g (3,0 mmol) Cer(III)chlorid Heptahydrat und 0,45 g (3,0 mmol) Natriumiodid in 100 ml Acetonitril gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Mischung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Dazu werden 1,0 g (4,5 mmol) 5-Benzyloxy-1H-indol (**5**), 0,7 g (4,7 mmol) **134** und 50 ml Acetonitril gegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird filtriert, das Filtrat anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 2).

Ausbeute:	1,3 g (3,5 mmol)	farbloses Öl	78 % d. Th.
C₂₃H₂₀N₂O₃	M = 372,42 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 372 M ⁺ (64); 220 (100); 91 (60)		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,99 (br s, 1H, NH); 7,45 - 6,92 (m, 14H, ArH); 5,25 - 4,88 (m, 5H)		

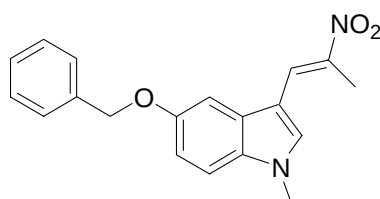
2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-2-phenylethylaminhydrochlorid (136)



Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,38 g (10 mmol) LiAlH₄ + 0,74 g (2,0 mmol) **135** in 100 ml THF].

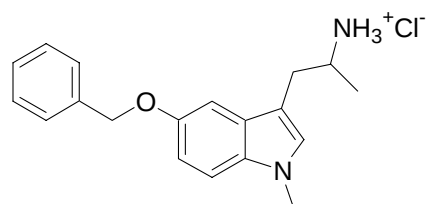
Ausbeute:	105 mg (0,28 mmol)	farbloser Feststoff	14 % d. Th.
Smp:	235 - 237 °C		
C₂₃H₂₃ClN₂O	M = 378,89 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 343 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,97 (br s, 1H, NH); 7,80 (br s, 3H, NH ₃); 7,45 - 6,78 (m, 14H, ArH); 5,03 (s, 2H, OCH ₂); 4,44 (m, 1H, CH); 3,61 - 3,39 (m, 2H, NCH ₂)		
CHN:	ber.: C 72,91 H 6,12 N 7,39		
	gef.: C 72,55 H 6,30 N 8,24		

5-Benzoyloxy-1-methyl-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1*H*-indol (137)



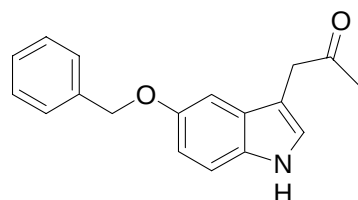
Es werden 1,0 g (3,2 mmol) **11** in 20 ml DMF gelöst und langsam unter Eiskühlung mit 0,14 g (3,5 mmol) NaH Suspension (60%) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 0,3 ml (4,8 mmol) Methyljodid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 100 ml H₂O zugegeben und 3x mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch 2x mit jeweils 50 ml H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute:	0,81 g (2,5 mmol)	hellrote Kristalle	78 % d. Th.
Smp:	157 - 158 °C		
C₁₉H₁₈N₂O₃	M = 322,36 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 322 M ⁺ (66); 231 (38); 91 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	8,47 - 7,00 (m, 10H, ArH + VinylH); 5,20 (s, 2H, CH ₂); 3,89 (s, 3H, CH ₃); 2,50 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 70,79 H 5,63 N 8,69		
	gef.: C 70,70 H 5,65 N 8,69		

2-(5-Benzyloxy-1-methylindol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (138)

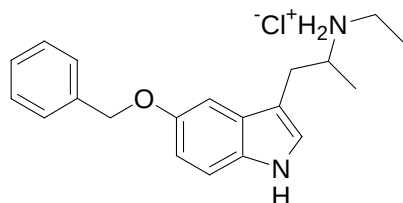
Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,38 g (10 mmol) LiAlH_4 + 0,64 g (2,0 mmol) **137** in 100 ml THF].

Ausbeute:	160 mg (0,48 mmol)	farbloser Feststoff	24 % d. Th.
Smp:	186 - 188 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 295 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	7,84 (br s, 3H, NH ₃); 7,50 - 6,88 (m, 9H, ArH); 5,12 (s, 2H, OCH ₂); 3,38 (m, 1H, CH); 3,18 (s, 3H, NCH ₃); 3,01 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,19 H 7,08 N 8,37	(C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O • 0,25 H ₂ O)
	gef.:	C 67,96 H 6,96 N 8,25	

1-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)propan-2-on (167)

3,1 g (10 mmol) **11** werden in 20 ml THF gelöst und zu 5,6 g (100 mmol) elementarem Eisen in 40 ml siedender Essigsäure gegeben. Die Mischung wird 2 h refluxiert, anschließend auf 150 ml H₂O gegossen und 3x mit jeweils 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1).

Ausbeute:	2,1 g (7,5 mmol)	braunes Öl	75 % d. Th
C₁₈H₁₇NO₂	M = 279,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 279 M ⁺ • (95); 236 (100); 188 (95); 146 (37); 145 (49); 91 (78)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,12 (br s, 1H, NH); 7,49 - 6,92 (m, 9H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 3,76 (s, 2H, CH ₂ CO); 2,13 (s, 3H, CH ₃)		

N-[2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-methylethyl]ethylaminhydrochlorid (139)

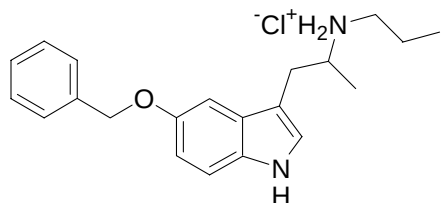
Vorstufe: methanolische Ethylamin Lösung

5,0 g (61 mmol) Ethylaminhydrochlorid werden in 50 ml MeOH suspendiert und langsam mit 2,5 g (62 mmol) NaH Suspension versetzt. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Unlösliches NaCl wird mittels Filtration entfernt.

100 mg (0,35 mmol) **167** werden in 5 ml MeOH gelöst und mit 5 ml der vorher bereiteten methanolischen Ethylamin Lösung (6,1 mmol) versetzt. Anschließend wird mit Eisessig auf pH 5 eingestellt, 31 mg (0,5 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird am Rotationsverdampfer eingengt und an sehr wenig Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + MeOH (NH₃) = 95 + 5).

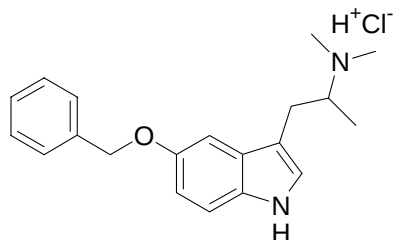
Das erhaltene hellgelbe Öl wird in 5 ml EtOAc aufgenommen, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Diethylether ausgefällt. Der Niederschlag wird mittels Zentrifugation abgetrennt, mit EtOAc gewaschen und aus 96% EtOH umkristallisiert.

Ausbeute:	20 mg (0,06 mmol)	farbloser Feststoff	17 % d. Th.
Smp:	167 - 169 °C		
C₂₀H₂₅ClN₂O	M = 344,88 g/mol		
ESI:	m/z (rel. Int.[%]): 309 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 8,43 (br s, 2H, NH ₂); 7,49 - 6,82 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,17 - 2,77 (m, 5H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,95 H 7,38 N 8,04 (C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O • 0,25 H ₂ O)	
	gef.:	C 68,77 H 7,30 N 8,01	

***N*-[2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]propylaminhydrochlorid (140)**

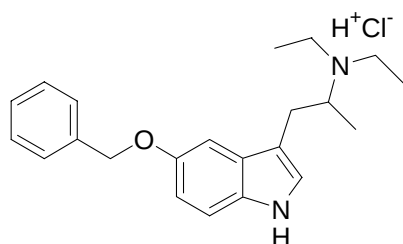
Die Darstellung erfolgt wie bei **139** beschrieben [100 mg (0,35 mmol) **167** in 5 ml MeOH + 0,3 ml (3,6 mmol) Propylamin; pH 5 einstellen + 31 mg (0,5 mmol) NaBH₃CN].

Ausbeute:	37 mg (0,10 mmol)	farbloser Feststoff	29 % d. Th.
Smp:	188 - 189 °C		
C₂₁H₂₇ClN₂O	M = 358,90 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 323 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 8,81 (br s, 2H, NH ₂); 7,50 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 - 2,69 (m, 5H); 1,70 (m, 2H); 1,14 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃); 0,95 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 69,84 H 7,58 N 7,76	(C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O • 1/8 H ₂ O)
	gef.:	C 69,51 H 7,19 N 7,52	

***N*-[2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]dimethylaminhydrochlorid (141)**

Die Darstellung erfolgt wie bei **139** beschrieben [100 mg (0,35 mmol) **167** in 5 ml MeOH + 0,44 ml (3,5 mmol) Dimethylamin (40% in H₂O); pH 5 einstellen + 31 mg (0,5 mmol) NaBH₃CN].

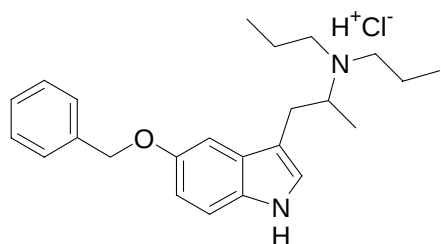
Ausbeute:	85 mg (0,25 mmol)	farbloser Feststoff	71 % d. Th.
Smp:	212 - 213 °C		
C₂₀H₂₅ClN₂O	M = 344,88 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 309 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 10,09 (br s, 1H, NH(CH ₃) ₂); 7,51 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,53 (m, 1H); 3,23 - 2,72 (m, 8H); 1,13 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,75 H 7,36 N 8,02	(C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O • 0,25 H ₂ O)
	gef.:	C 68,92 H 7,14 N 7,78	

***N*-[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]diethylaminhydrochlorid (**142**)**

140 mg (0,5 mmol) **15** werden in 5 ml MeOH gelöst, mit 0,28 ml (5,0 mmol) Acetaldehyd versetzt und mit Eisessig auf pH 5 eingestellt. Anschließend werden 44 mg (0,7 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und an wenig Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + MeOH (NH₃) = 95 + 5).

Das erhaltene hellgelbe Öl wird in 5 ml EtOAc aufgenommen, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Diethylether ausgefällt. Der Niederschlag wird mittels Zentrifugation abgetrennt, mit EtOAc gewaschen und aus 96% EtOH umkristallisiert.

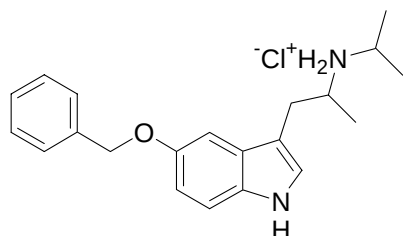
Ausbeute:	115 mg (0,31 mmol)	farbloser Feststoff	62 % d. Th.
Smp:	140 °C		
C₂₂H₂₉ClN₂O	M = 372,93 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 337 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,86 (br s, 1H, NH); 9,99 (br s, 1H, NH(CH ₂ CH ₃) ₂); 7,50 - 6,80 (m, 9H, ArH); 5,12 (s, 2H, OCH ₂); 3,54 (m, 1H); 3,13 - 2,79 (m, 6H); 1,53 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 69,32 H 7,93 N 7,35	(C ₂₂ H ₂₉ ClN ₂ O • 0,5 H ₂ O)
	gef.:	C 68,94 H 7,75 N 7,46	

***N*-[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]dipropylaminhydrochlorid (**143**)**

Die Darstellung erfolgt wie bei **142** beschrieben [140 mg (0,5 mmol) **15** in 5 ml MeOH + 0,37 ml (5,1 mmol) Propionaldehyd; pH 5 einstellen + 44 mg (0,7 mmol) NaBH₃CN].

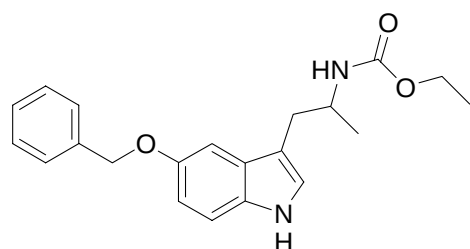
Ausbeute:	110 mg (0,27 mmol)	farbloser Feststoff	54 % d. Th.
Smp:	202 - 205 °C		
C₂₄H₃₃ClN₂O	M = 400,98 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 365 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 9,18 (br s, 1H, NH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂); 7,50 - 6,82 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,59 (m, 1H); 3,28 - 2,87 (m, 6H); 1,75 (m, 4H); 1,16 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃); 0,97 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃); 0,94 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃);		
CHN:	ber.:	C 71,28 H 8,35 N 6,93 (C ₂₄ H ₃₃ ClN ₂ O • 0,25 H ₂ O)	
	gef.:	C 70,92 H 8,27 N 6,85	

***N*-[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]isopropylaminhydrochlorid (144)**



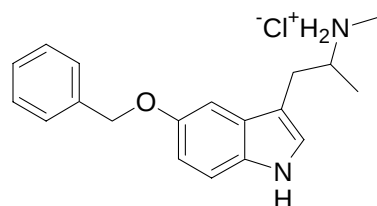
Die Darstellung erfolgt wie bei **142** beschrieben [140 mg (0,5 mmol) **15** in 5 ml MeOH + 0,37 ml (5,0 mmol) Aceton; pH 5 einstellen + 44 mg (0,7 mmol) NaBH₃CN].

Ausbeute:	95 mg (0,26 mmol)	farbloser Feststoff	52 % d. Th.
Smp:	207 °C		
C₂₁H₂₇ClN₂O	M = 358,90 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 323 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,87 (br s, 1H, NH); 8,79 + 8,63 (br s, 2H, NH ₂); 7,49 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,12 (s, 2H, OCH ₂); 3,43 (m, 2H); 3,24 - 2,73 (m, 2H); 1,30 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃); 1,25 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃);		
CHN:	ber.:	C 70,28 H 7,58 N 7,81	
	gef.:	C 69,94 H 7,38 N 7,59	

***N*-[2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]carbamidsäureethylester (145)**

0,28 g (1,0 mmol) **15** werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 1,9 ml (1,1 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Dann werden langsam 1,1 ml (1,1 mmol) Chlorameisensäureethylester zugegeben und 2 h bei 0°C gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1).

Ausbeute: 0,29 g (0,83 mmol) farbloses Öl 83 % d. Th.
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $M = 352,43 \text{ g/mol}$
CI-MS (NH_3): m/z : 370 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; 353 $[\text{MH}]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,93 (br s, 1H, NH); 7,50 - 6,91 (m, 9H, ArH); 5,12 (s, 2H, OCH_2); 5,02 (m, 1H); 4,57 (br s, 1H); 4,10 (q, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CH_3) 2,87 (m, 2H, CH_2CH); 1,21 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3); 1,13 (d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3)

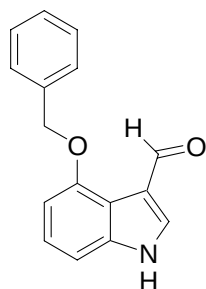
***N*-[2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]methylaminhydrochlorid (146)**

0,38 g (10 mmol) LiAlH_4 werden in 20 ml wasserfreiem THF suspendiert und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Dann wird langsam eine Lösung aus 0,25 g (0,71 mmol) **145** in 5 ml wasserfreiem THF zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und für 2 h refluxiert. Die entstandene hellgraue Suspension wird bei 0°C tropfenweise mit H_2O versetzt bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und die Suspension fast weiß gefärbt ist. Der Feststoff wird abgesaugt und noch 2x mit jeweils 10 ml THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 10 ml H_2O versetzt und 3x mit 20 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis auf etwa 5 ml Restvolumen eingeeengt. Es wird mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Diethylether ausgefällt. Der bräunliche

Niederschlag wird mittels Zentrifugation abgetrennt, mit EtOAc gewaschen und aus 96% EtOH umkristallisiert.

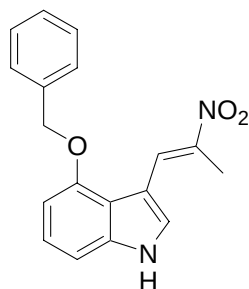
Ausbeute:	80 mg (0,24 mmol)	farbloser Feststoff	34 % d. Th.
Smp:	165 °C		
C₁₉H₂₃ClN₂O	M = 330,85 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 295 [MH] ⁺ (100); 205 (9)		
¹H-NMR (DMSO):	10,89 (br s, 1H, NH); 9,00 (br s, 2H, NH ₂); 7,54 - 6,65 (m, 9H, ArH); 5,12 (s, 2H, OCH ₂); 3,32 (m, 1H, CH); 3,22 - 2,76 (m, 2H, CH ₂); 2,56 (s, 3H, NCH ₃); 1,14 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,25 H 7,08 N 8,38 (C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O • 0,25 H ₂ O)	
	gef.:	C 68,19 H 6,98 N 8,35	

4-Benzyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (147)



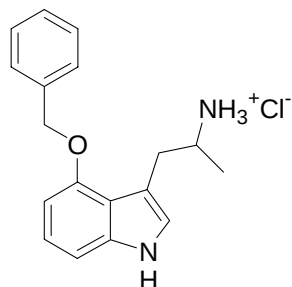
Die Darstellung erfolgt wie bei **8** beschrieben [6,75 g (44 mmol) POCl₃ + 8,94 g (40 mmol) 4-Benzyloxy-1*H*-indol]

Ausbeute:	9,3 g (37 mmol)	hellgelber Feststoff	93 % d. Th.
Smp:	166 - 167 °C		
C₁₆H₁₃NO₂	M = 251,28 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 251 M ⁺ • (17); 222 (27); 160 (21); 91 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	12,13 (br s, 1H, NH); 10,32 (s, 1H, CHO); 8,09 - 6,86 (m, 9H); 5,23 (s, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 76,48 H 5,21 N 5,57	
	gef.:	C 76,47 H 5,09 N 5,45	

4-Benzoyloxy-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1H-indol (148)

Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [5,0 g (20 mmol) **147** + 200 ml Toluol + 50 ml Nitroethan + 2,3 g (30 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute:	3,7 g (12 mmol)	orange Kristalle	60 % d. Th.
Smp:	166 - 169 °C		
C₁₈H₁₆N₂O₃	M = 308,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 308 M ⁺⁺ (37); 262 (9); 217 (6); 171 (46); 91 (90)		
¹H-NMR (DMSO):	12,21 (br s, 1H, NH); 9,11 - 6,80 (m, 10H, ArH + VinylH); 5,30 (s, 2H, CH ₂); 2,46 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 70,12	H 5,23	N 9,09
	gef.: C 70,28	H 5,16	N 9,08

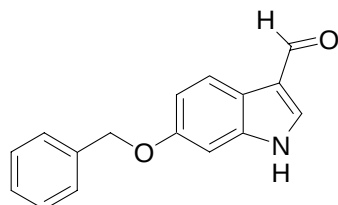
2-(4-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (149)

Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [2,3 g (60 mmol) LiAlH₄ + 3,1 g (10 mmol) **148** in 100 ml THF].

Ausbeute:	0,89 g (2,8 mmol)	farbloser Feststoff	28 % d. Th.
Smp:	233 °C		
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 281 [MH] ⁺ (100); 191 (11)		
¹H-NMR (DMSO):	11,01 (br s, 1H, NH); 7,81 (br s, 3H, NH ₃); 7,53 - 6,53 (m, 9H, ArH); 5,20 (s, 2H, OCH ₂); 3,45 (m, 1H, CH); 2,98 (m, 2H, CHCH ₂); 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		

CHN:	ber.:	C 68,24	H 6,68	N 8,84
	gef.:	C 67,89	H 6,94	N 8,91

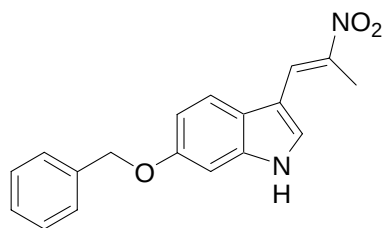
6-Benzylloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (150)



Die Darstellung erfolgt wie bei **8** beschrieben [0,77 g (5,0 mmol) POCl₃ + 1,0 g (4,5 mmol) 6-Benzylloxy-1*H*-indol]

Ausbeute:	0,88 g (3,5 mmol)	hellgelber Feststoff	78 % d. Th.
Smp:	214 - 215 °C		
C₁₆H₁₃NO₂	M = 251,28 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 251 M ⁺ (54); 160 (24); 91 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	11,94 (br s, 1H, NH); 9,86 (s, 1H, CHO); 8,16 - 6,90 (m, 9H); 5,15 (s, 2H, CH ₂)		
CHN:	ber.:	C 76,48	H 5,21
	gef.:	C 76,22	H 5,40
		N 5,57	N 5,32

6-Benzylloxy-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1*H*-indol (151)

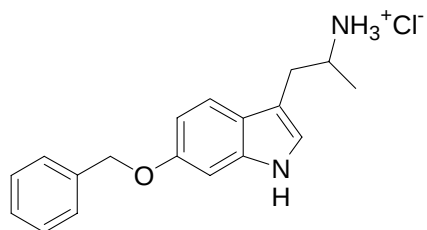


Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [0,5 g (2,0 mmol) **150** + 20 ml Toluol + 10 ml Nitroethan + 0,2 g (3,0 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute:	0,33 g (1,1 mmol)	orange Kristalle	55 % d. Th.
Smp:	222 - 225 °C		
C₁₈H₁₆N₂O₃	M = 308,33 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 308 M ⁺ (45); 217 (46); 91 (65)		
¹H-NMR (DMSO):	12,02 (br s, 1H, NH); 8,41 - 6,91 (m, 10H, ArH + VinylH); 5,16 (s, 2H, CH ₂); 2,47 (s, 3H, CH ₃)		

CHN:	ber.:	C 70,12	H 5,23	N 9,09
	gef.:	C 70,21	H 5,36	N 9,14

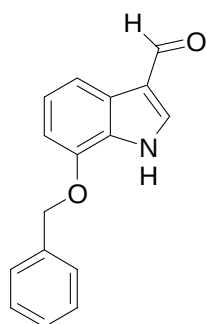
2-(6-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (152)



Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,31 g (1,0 mmol) **151** in 100 ml THF].

Ausbeute:	100 mg (0,32 mmol)	farbloser Feststoff	32 % d. Th.
Smp:	233 °C		
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 281 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,81 (br s, 1H, NH); 7,98 (br s, 3H, NH ₃); 7,47 - 6,74 (m, 9H, ArH); 5,11 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,06 - 2,74 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,24	H 6,68
	gef.:	C 68,05	H 6,58

7-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-carbaldehyd (153)

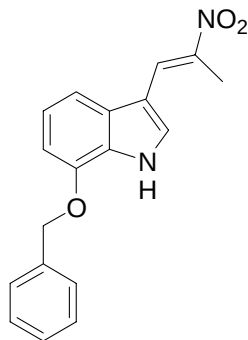


Die Darstellung erfolgt wie bei **8** beschrieben [0,77 g (5,0 mmol) POCl₃ + 1,0 g (4,5 mmol) 7-Benzoyloxy-1*H*-indol]

Ausbeute:	0,98 g (3,9 mmol)	hellgelber Feststoff	98 % d. Th.
Smp:	201 - 202 °C		
C₁₆H₁₃NO₂	M = 251,28 g/mol		

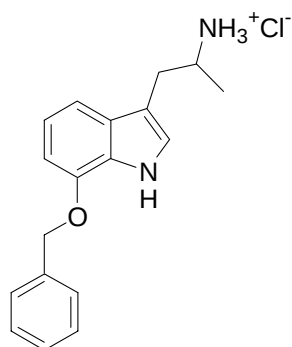
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 251 $M^{+•}$ (26); 91 (100)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	12,34 (br s, 1H, NH); 9,94 (s, 1H, CHO); 8,20 - 6,92 (m, 9H, ArH); 5,30 (s, 2H, CH_2)			
CHN:	ber.:	C 76,48	H 5,21	N 5,57
	gef.:	C 76,13	H 5,39	N 5,48

7-Benzoyloxy-3-(2-nitro-1-propen-1-yl)-1*H*-indol (154)



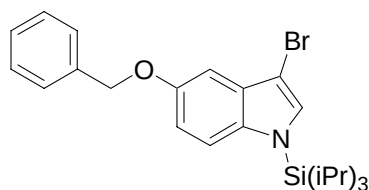
Die Darstellung erfolgt wie bei **11** beschrieben [0,5 g (2,0 mmol) **153** + 20 ml Toluol + 10 ml Nitroethan + 0,2 g (3,0 mmol) Ammoniumacetat].

Ausbeute:	0,40 g (1,3 mmol)	orange Kristalle	65 % d. Th.
Smp:	154 °C		
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	$M = 308,33 \text{ g/mol}$		
EI-MS (70eV):	m/z (rel. Int.[%]): 308 $M^{+•}$ (24); 91 (100)		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	12,41 (br s, 1H, NH); 8,42 - 6,91 (m, 10H, ArH + VinylH); 5,31 (s, 2H, CH_2); 2,48 (s, 3H, CH_3)		
CHN:	ber.:	C 70,12	H 5,23
	gef.:	C 70,18	H 5,29

2-(7-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (155)

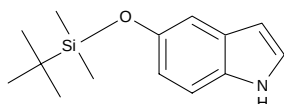
Die Darstellung erfolgt wie bei **15** beschrieben [0,23 g (6,0 mmol) LiAlH₄ + 0,31 g (1,0 mmol) **154** in 100 ml THF].

Ausbeute:	127 mg (0,40 mmol)	farbloser Feststoff	40 % d. Th.
Smp:	230 - 230 °C		
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 281 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	11,12 (br s, 1H, NH); 7,96 (br s, 3H, NH ₃); 7,58 - 6,74 (m, 9H, ArH); 5,26 (s, 2H, OCH ₂); 3,39 (m, 1H, CH); 3,08 - 2,72 (m, 2H, CHCH ₂); 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,24 H 6,68 N 8,84	
	gef.:	C 68,13 H 6,76 N 8,74	

5-Benzyloxy-3-brom-1-triisopropylsilyl-1*H*-indol (156)

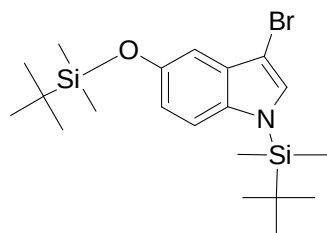
Die Darstellung erfolgt wie bei **158** beschrieben [0,45 g (2,0 mmol) 5-Benzyloxy-1*H*-indol (**5**), 1,4 ml (2,2 mmol) 1,6 N *n*-BuLi Lösung, 0,42 g (2,2 mmol) Triisopropylsilylchlorid, 0,45 g (2,0 mmol) NBS].

Ausbeute:	0,58 g (1,3 mmol)	farbloser Schaum	65 % d. Th.
C₂₄H₃₂BrNOSi	M = 458,51 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 459 M ⁺ (100); 457 M ⁺ (95); 368 (87); 366 (86);		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,54 - 6,87 (m, 9H, ArH); 5,13 (s, 2H, OCH ₂); 1,65 (m, 3H, CH); 1,13 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 18H, CH ₃)		

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol (157)

0,67 g (5 mmol) **4** und 1,36 g (20 mmol) Imidazol werden in 25 ml wasserfreiem DMF gelöst und anschließend 1,51 g (10 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid hinzugefügt. Es wird für 16 h bei 35°C gerührt. Der Ansatz wird mit 25 ml H₂O versetzt und 3x mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 3).

Ausbeute:	1,2 g (4,9 mmol)	farbloser Feststoff	97 % d. Th.
Smp:	72 - 73 °C		
C₁₄H₂₁NOSi	M = 247,41 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 248 [MH] ⁺ (100); 207 (5)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,00 (br s, 1H, NH); 7,25 - 7,06 (m, 3H, ArH); 6,76 (m, 1H, ArH); 6,43 (m, 1H, ArH); 1,00 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃); 0,19 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂)		

3-Brom-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol (158)

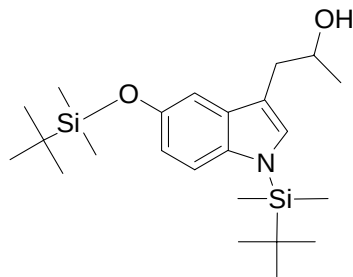
Zu einer Lösung von 1,0 g (4,0 mmol) **157** in 30 ml wasserfreiem THF werden bei -78°C langsam und unter Argon - Atmosphäre 2,8 ml einer 1,6 N *n*-BuLi Lösung in Hexan (4,5 mmol) getropft. Anschließend wird die Temperatur für 15 min auf -10°C erhöht. Danach wird auf -50°C abgekühlt und tropfenweise eine Lösung aus 0,67 g (4,4 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 10 ml wasserfreiem THF zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei 0°C wird die Temperatur auf -78°C gesenkt und 0,91 g (4,0 mmol) NBS zugegeben. Nach 2 h lässt man die Mischung auf Raumtemperatur auftauen und fügt dann 100 ml Hexan und 1 ml Pyridin zu. Die entstehende Suspension wird filtriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Das entstandene Öl wird an Kieselgel chromatographiert (FM: PE).

Ausbeute:	1,53 g (3,5 mmol)	farbloses Öl	87 % d. Th.
C₂₀H₃₄BrNOSi₂	M = 440,57 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 440 [MH] ⁺		

¹H-NMR (CDCl₃): 7,58 - 6,71 (m, 4H, ArH); 0,99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,55 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,20 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

1-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-3-yl]

propan-2-ol (159)



3,4 ml einer 1,5 M *tert*-BuLi Lösung in Pentan (5,1 mmol) werden unter Argon - Atmosphäre langsam bei -78°C zu einer Lösung aus 1,0 g (2,3 mmol) **158** in 25 ml wasserfreiem THF getropft und für 10 min gerührt. Anschließend werden bei -78°C zunächst 0,7 ml (10 mmol) Propylenoxid und 1,3 ml (10 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugegeben. Nach 15 Minuten wird der Ansatz in 50 ml einer wässrigen CaCO₃ Suspension gegossen. Man lässt die Mischung nun auf Raumtemperatur erwärmen und extrahiert 3x mit jeweils 50 ml EtOAc. Die organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 9).

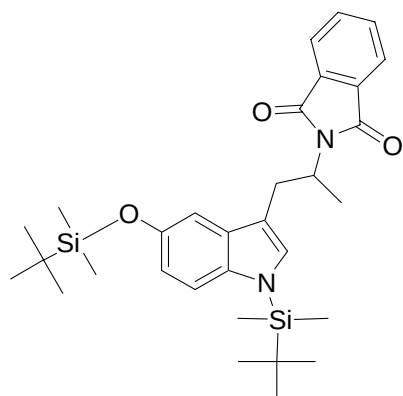
Ausbeute: 0,66 g (1,6 mmol) farbloses Öl 70 % d. Th.

C₂₃H₄₁NO₂Si₂ M = 419,75 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int.[%]): 420 [MH]⁺ (100); 374 (6)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,30 (m, 1H, ArH); 6,99 - 6,69 (m, 3H, ArH); 4,07 (m, 1H, CH); 2,92 - 2,69 (m, 2H, CH₂); 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CH₃); 1,00 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,56 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,20 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

2-{2-[1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-methylethyl}isoindol-1,3-dion (160)



0,42 g (1,0 mmol) **159**, 0,26 g (1,0 mmol) Triphenylphosphin und 0,15 g (1,0 mmol) Phthalimid werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Anschließend wird unter Argon - Atmosphäre auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0,19 g (1,1 mmol) Diethylazodicarboxylat versetzt. Es wird noch für 2 h gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 9).

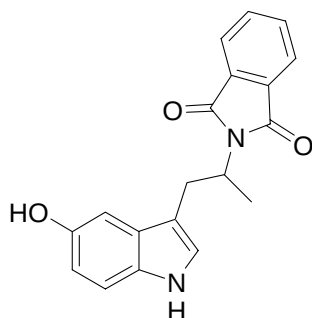
Ausbeute: 0,34 g (0,6 mmol) hellgelbes Öl 60 % d. Th.

C₂₃H₄₁NO₂Si₂ M = 548,86 g/mol

CI-MS (NH₃): *m/z* (rel. Int.[%]): 549 [MH]⁺ (100) ; 374 (7)

¹H-NMR (CDCl₃): 7,76 - 7,62 (m, 4H, ArH); 7,21 (m, 1H, ArH); 6,89 (m, 1H, ArH); 6,65 (m, 1H, ArH) ; 4,75 (m, 1H, CH); 3,47 - 3,10 (m, 2H, CH₂); 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH₃); 1,02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,73 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,46 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,22 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

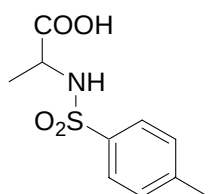
2-[2-(5-Hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]isoindol-1,3-dion (161)



1,0 g (1,8 mmol) **160** werden in 10ml THF gelöst und mit 3,2 g (10 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt. Es fällt binnen weniger Minuten ein Niederschlag aus. Man rührt noch 2 h bis zur Beendigung der Reaktion, versetzt dann mit 20 ml H₂O und schüttelt 3x mit jeweils 30 ml EtOAc aus. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1).

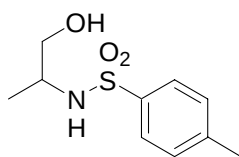
Ausbeute:	0,52 g (1,6 mmol)	farbloser Schaum	90 % d. Th.
Smp:	118 - 119 °C		
C₂₃H₄₁NO₂Si₂	M = 320,34 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 320 M ⁺ (100); 174 (14); 173 (28); 146 (100)		
¹H-NMR (DMSO):	10,46 (br s, 1H, NH); 8,62 (s, 1H, OH); 7,84 (m, 4H, ArH); 7,10 (m, 1H, ArH); 6,95 (m, 1H, ArH); 6,87 (m, 1H, ArH); 6,59 (m, 1H, ArH); 4,57 (m, 1H, CH); 3,35 - 3,06 (m, 2H, CH ₂); 1,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CH ₃)		

2-(4-Methylphenylsulfonylamino)propionsäure (**163**)



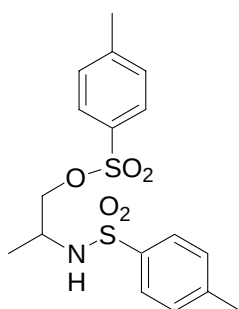
Zu 2,0 g (22,4 mmol) Alanin (**162**) in 11,2 ml 2 M wässriger NaOH (22,4 mmol) werden bei 0°C 4,6 g (24 mmol) fein gepulvertes Toluol-4-sulfonsäurechlorid, 3,2 g (25 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und 20 ml Aceton gegeben. Der Ansatz wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10% iger HCl angesäuert (pH 1). Es wird 3x mit jeweils 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende hellgelbe Öl wird mit Petrolether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute:	4,9 g (20 mmol)	hellgelber Feststoff	89 % d. Th.
Smp:	132 - 133°C		
C₁₀H₁₃NO₄S	M = 243,28 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 487 [2MH] ⁺ ; 244 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	12,64 (br s, 1H, COOH); 8,07 (br s, 1H, NH); 7,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H, ArH); 7,36 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H, ArH); 3,72 (m, 1H, CH); 2,37 (s, 3H, ArCH ₃); 1,13 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.:	C 49,37 H 5,39 N 5,75	
	gef.:	C 49,43 H 5,45 N 5,61	

N-(2-Hydroxy-1-methylethyl)-4-methylphenylsulfonamid (164)

Zu einer Suspension aus 2,5 g (66 mmol) LiAlH_4 in 200 ml Diethylether wird langsam eine Lösung aus 4,9 g (20 mmol) **163** in 200 ml THF/Diethylether (1:1) getropft. Danach wird für 1 h refluxiert. Zu dem auf 0°C abgekühlten Ansatz wird solange THF/ H_2O tropfenweise gegeben bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und die Suspension nicht mehr gräulich ist. Es wird filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit NaHSO_4 angesäuert und dann 3x mit jeweils 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und mit Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute:	3,7 g (16 mmol)	farbloser Schaum	80 % d. Th.
Smp:	56 - 57 °C		
$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	M = 229,30 g/mol		
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO):	7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H, ArH); 7,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H, NH); 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H, ArH); 4,67 (t, J = 5,4 Hz, 1H, OH); 3,31 - 3,06 (m, 3H); 2,38 (s, 3H, ArCH ₃); 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CHCH ₃)		

4-Methylphenylsulfonsäure-2-(4-methylphenylsulfonylamino)propylester (165)

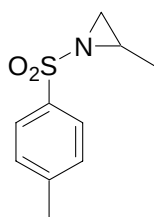
1,0 g (4,4 mmol) **164** werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 0,95 g (5,0 mmol) Toluol-4-sulfonsäurechlorid und 0,13 g (1,1 mmol) DMAP sowie 1,1 ml (13,5 mmol) Pyridin versetzt. Der Ansatz wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 2 + 3).

Ausbeute:	1,1 g (2,9 mmol)	farbloser Feststoff	66 % d. Th.
Smp:	104 - 108 °C		
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}_2$	M = 383,48 g/mol		
CI-MS (NH₃):	m/z : 384 [MH] ⁺		

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, NH); 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ArH); 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, ArH); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, ArH); 3,85 - 3,72 (m, 2H, CH_2); 3,28 (m, 1H, CH); 2,44 (s, 3H, ArCH_3); 2,38 (s, 3H, ArCH_3); 0,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CHCH_3)

CHN:
 ber.: C 53,24 H 5,52 N 3,65
 gef.: C 53,11 H 5,39 N 3,48

2-Methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)aziridin (166)



1,0 g (2,6 mmol) **165** werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 6 g Amberlite IRA-400(OH) und 0,13 g (1,1 mmol) DMAP sowie 0,5 ml (6 mmol) Pyridin versetzt. Der Ansatz wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 2 + 3).

Ausbeute: 0,25 g (1,2 mmol) farbloser Feststoff 46 % d. Th.

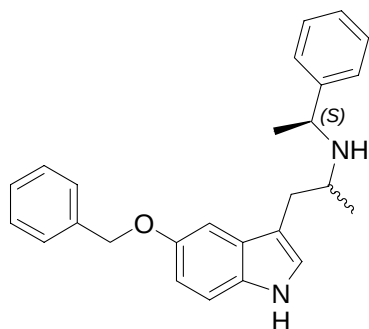
Smp: 59 - 61 °C

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $M = 211,28$ g/mol

EI-MS (70eV): m/z (rel. Int.[%]): 211 M^{++} (1); 91 (21); 56 (100)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH); 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, ArH); 2,83 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,45 (s, 3H, ArCH_3); 1,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, CHCH_3)

CHN:
 ber.: C 56,85 H 6,20 N 6,63
 gef.: C 56,62 H 6,13 N 6,34

[2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethyl]-(1-phenylethyl)amin (168)

Eine Lösung aus 1,2 g (1,0 mmol) (*S*)-1-Phenylethylamin in 4 ml MeOH wird mit Eisessig auf pH 5 - 6 eingestellt. Anschließend werden 0,28 g (1,0 mmol) **167** und 75 mg (1,2 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird an wenig Kieselgel chromatographiert (FM: CH₂Cl₂ (NH₃))

Ausbeute: 0,3 g (0,8 mmol) hellgelbes Öl 80 % d. Th.

C₂₆H₂₈N₂O M = 384,51 g/mol

EI-MS (70eV): *m/z* (rel. Int.[%]): 384 M⁺ (1); 237 (47); 148 (100); 105 (96)

HR-MS: ber.: 384,2202 gef.: 384,2201

Die erhaltene Diastereomerenmischung wird in kleinen Portionen (20 - 100 mg) rotationschromatographisch mittels Chromatotron an Kieselgel/CaSO₄ mit CH₂Cl₂ als Fließmittel unter NH₃ - Atmosphäre getrennt.

(*S,S*) - 168

R_f: 0,45

Ausbeute: 39 mg (0,10 mmol) farbloser Feststoff 10% d. Th.

Smp: 109 - 110 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 7,91 (br s, 1H, NH); 7,50 - 6,85 (m, 14H, ArH); 4,95 (s, 2H, OCH₂); 4,08 (q, 1H, PhCHN); 3,15 - 2,74 (m, 3H, CH₂CH); 1,60 (br s, 1H, NH); 1,47 (d, 3H, PhCCH₃); 1,10 (d, 3H, NCCH₃)

(*S,R*) - 168

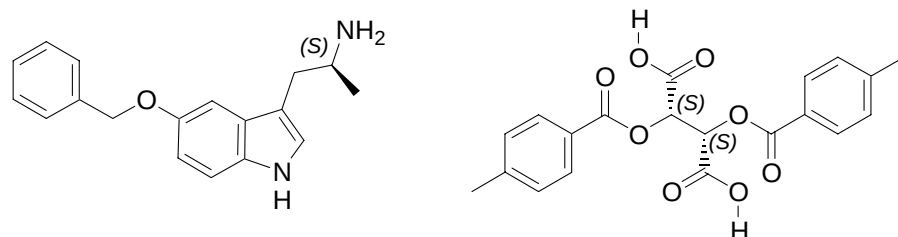
R_f: 0,39

Ausbeute: 18 mg (0,05 mmol) farbloser Feststoff 5% d. Th.

Smp: 139 - 140°C

¹H-NMR (CDCl₃): 7,92 (br s, 1H, NH); 7,48 - 6,88 (m, 14H, ArH); 4,91 (s, 2H, OCH₂); 3,88 (q, 1H, PhCHN); 2,75 (m, 3H, CH₂CH); 1,80 (br s, 1H, NH); 1,28 (d, 3H, PhCCH₃); 1,08 (d, 3H, NCCH₃)

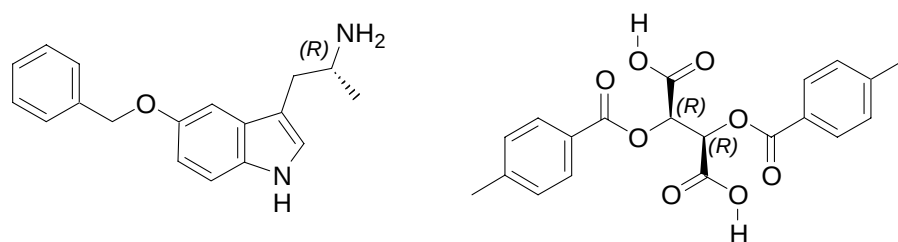
[(S)-2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylammonium]-O,O'-di-*p*-toluoyl-(2*S*,3*S*)-tartrat (169**)**



5,6 g (20 mmol) racemisches **15** werden in 30 ml MeOH/H₂O (4:1) bei 70°C gelöst und mit einer Lösung aus 7,7 g (20 mmol) (+)-Di-*p*-toluoyl-D-weinsäure in 8 ml MeOH/H₂O (4:1) versetzt. Innerhalb von 5 Minuten fällt ein hellbrauner Niederschlag aus, welcher abgesaugt und 3x aus 200 ml MeOH/H₂O (4:1) umkristallisiert wird.

Ausbeute:	2,0 g (3,0 mmol)	farbloser Feststoff	30 % d. Th.
Smp:	192 - 193 °C		
C₃₈H₃₈N₂O₉	M = 666,72 g/mol		
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,79 - 6,81 (m, 21H); 5,59 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 3,39 (m, 1H, CH); 2,98 - 2,72 (m, 2H, CH ₂ CH); 2,33 (s, 6H, ArCH ₃); 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 68,46	H 5,74	N 4,20
	gef.: C 68,48	H 5,52	N 4,14
[α]	+101,4° (c = 0,5, MeOH)		

[(R)-2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-3-yl)-1-methylethylammonium]-O,O'-di-*p*-toluoyl-(2*R*,3*R*)-tartrat (170**)**

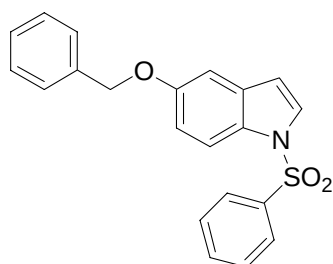


Die Mutterlauge und das Filtrat der ersten Umkristallisation von **169** werden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Versetzen des Rückstandes mit 20%-iger NaOH wird 3x mit 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand [3,1 g (11 mmol)] wird dann in 20 ml MeOH/H₂O (4:1) aufgenommen und bei 70°C mit Lösung aus 4,3 g (11 mmol) (-)-Di-*p*-toluoyl-L-weinsäure in 5 ml MeOH/H₂O (4:1) versetzt. Innerhalb von 5 Minuten fällt

ein farbloser Niederschlag aus, welcher abgesaugt und 2x aus 150 ml MeOH/H₂O (4:1) umkristallisiert wird.

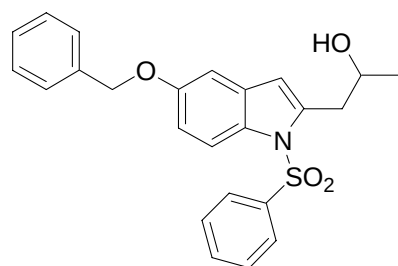
Ausbeute:	1,8 g (2,7 mmol)	farbloser Feststoff	27 % d. Th.
Smp:	192 °C		
C₃₈H₃₈N₂O₉	M = 666,72 g/mol		
¹H-NMR (DMSO):	10,84 (br s, 1H, NH); 7,86 - 6,81 (m, 21H); 6,00 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 3,39 (m, 1H, CH); 2,98 - 2,72 (m, 2H, CH ₂ CH); 2,33 (s, 6H, ArCH ₃); 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH ₃)		
CHN:	ber.: C 68,46 H 5,74 N 4,20		
	gef.: C 68,68 H 5,86 N 4,24		
[α]	-100,5° (c = 0,5, MeOH)		

5-Benzoyloxy-1-phenylsulfonyl-1H-indol (171)



Zu einer Lösung aus 2,23 g (10 mmol) 5-Benzoyloxy-1H-indol (**5**) in 20 ml wasserfreiem DMF werden bei 0°C langsam 0,42 g (10,5 mmol) NaH Suspension (60%) zugegeben. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit 1,85 g (10,5 mmol) Phenylsulfonylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird der Ansatz auf 200 ml einer gesättigten NaHCO₃ - Lösung gegeben und 3 x mit jeweils 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und aus EtOH umkristallisiert.

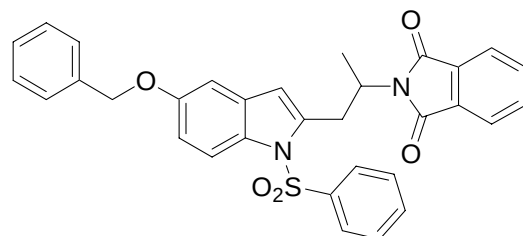
Ausbeute:	2,6 g (7,2 mmol)	farbloser Feststoff	72 % d. Th.
Smp:	79 - 80 °C		
C₂₁H₁₇NO₃S	M = 363,43 g/mol		
CI-MS (NH₃):	m/z : 381 [M + NH ₄] ⁺ ; 364 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	7,97 - 6,76 (m, 15H, ArH); 5,08 (s, 2H, OCH ₂)		
CHN:	ber.: C 69,40 H 4,71 N 3,85		
	gef.: C 69,43 H 4,72 N 3,79		

1-(5-Benzyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)propan-2-ol (172)

Zu 1,8 g (5 mmol) **171** in 20 ml wasserfreiem THF werden unter Argon - Atmosphäre bei -78°C langsam 3,4 ml einer 1,6 N *n*-BuLi Lösung in Hexan (5,4 mmol) getropft. Es wird 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend werden 0,7 ml (10 mmol) (*R*)-Propylenoxid und 1,3 ml (10 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugegeben. Nach 30 min wird der Ansatz in 50 ml einer gesättigten CaCO₃ Lösung gegossen und anschließend 3x mit 50 ml mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 3).

Die Darstellung des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	1,1 g (2,6 mmol)	farbloses Öl	52 % d. Th.
C₂₄H₂₃NO₄S	M = 421,51 g/mol		
CI-MS (NH ₃):	<i>m/z</i> : 439 [M + NH ₄] ⁺ ; 422 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	7,99 - 6,56 (m, 14H, ArH); 5,06 (s, 2H, OCH ₂); 4,72 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H, OH); 4,01 (m, 1H, CH); 3,01 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H, CHCH ₂); 1,12 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		
[α]	(<i>S</i>) - 24,7° (c = 0,5, MeOH)		
	(<i>R</i>) + 22,2° (c = 0,4, MeOH)		

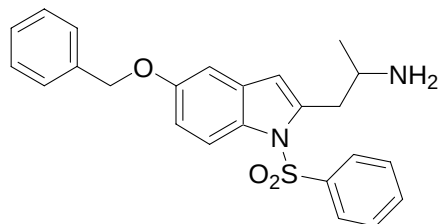
2-[2-(5-Benzyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)-1-methylethyl]isoindol-1,3-dion (173)

0,42 g (1,0 mmol) (**S**)-**172**, 0,26 g (1,0 mmol) Triphenylphosphin und 0,15 g (1,10 mmol) Phthalimid werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Anschließend wird unter Argon - Atmosphäre auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0,19 g (1,1 mmol) Diethylazodicarboxylat versetzt. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: CH₂Cl₂). Aufgrund der eintretenden Inversion des Stereozentrums erhält man das (*R*)-Enantiomer.

Die Darstellung des (S)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	0,28 g (0,5 mmol)	hellgelber Feststoff	50 % d. Th.
Smp:	(S) 173 - 175 °C (R) 174 - 175 °C		
C₃₂H₂₆N₂O₅S	M = 550,63 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 568 [M + NH ₄] ⁺ ; 551 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	7,96 - 6,39 (m, 18H, ArH); 4,99 (s, 2H, OCH ₂); 4,82 (m, 1H, CH); 3,78 - 3,45 (m, 2H, CHCH ₂); 1,53 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 69,80 H 4,76 N 5,09 gef. (S): C 69,88 H 5,05 N 4,93 gef. (R): C 69,85 H 4,80 N 4,81		
[α]	(S) - 10,7° (c = 0,2, MeOH) (R) + 12,0° (c = 0,2, MeOH)		

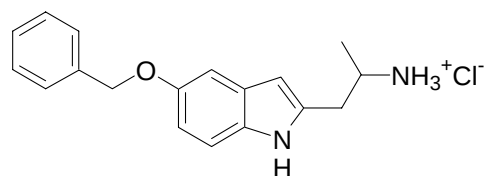
2-(5-Benzyloxy-1-phenylsulfonyl-1*H*-indol-2-yl)-1-methylethylamin (174)



0,28 g (0,5 mmol) **(R)-173** und 0,5 ml (10 mmol) Hydrazinhydrat werden in 20 ml EtOH für 1,5 h refluxiert. Die entstandene Suspension wird auf 0°C abgekühlt und der Niederschlag abgetrennt. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH(NH₃) = 9 + 1).

Die Darstellung des (S)-Enantiomers erfolgt analog.

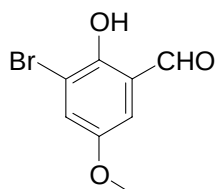
Ausbeute:	140 mg (0,33 mmol)	farbloses Öl	66 % d. Th.
C₂₄H₂₄N₂O₃S	M = 420,53 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 421 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	7,93 - 6,57 (m, 14H, ArH); 5,08 (s, 2H, OCH ₂); 3,26 (m, 1H, CH); 3,03 - 2,86 (m, 2H, CHCH ₂); 1,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H, CH ₃)		

2-(5-Benzoyloxy-1*H*-indol-2-yl)-1-methylethylaminhydrochlorid (175)

0,14 g (0,33 mmol) **(R)-174** werden in 10 ml EtOH gelöst und mit 10 ml 10%-iger NaOH versetzt. Es wird für 12 h refluxiert, der EtOH am Rotationsverdampfer entfernt und 3x mit jeweils 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 ml EtOAc aufgenommen und mit 5 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl gefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit EtOAc gewaschen und aus EtOH/Ether umkristallisiert.

Die Darstellung des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	40 mg (0,13 mmol)	farbloser Feststoff	39 % d. Th.
C₁₈H₂₁ClN₂O	M = 316,82 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 281 [MH] ⁺		
¹H-NMR (DMSO):	10,92 (br s, 1H, NH); 7,96 (br s, 3H, NH ₃); 7,47 - 6,75 (m, 8H, ArH); 6,17 (m, 1H); 5,08 (s, 2H, OCH ₂); 3,54 (m, 1H, CH); 3,09 - 2,81 (m, 2H, CHCH ₂); 1,17 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.:	C 68,24	H 6,68 N 8,84
	gef. (<i>S</i>):	C 67,85	H 7,06 N 8,67
	gef. (<i>R</i>):	C 67,80	H 6,96 N 8,72
[α]	(<i>S</i>)	+ 15,1° (c = 1,0, EtOH)	
	(<i>R</i>)	- 13,8° (c = 1,0, EtOH)	

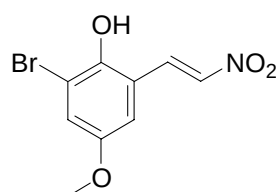
3-Brom-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (179)

1,50 g (9,9 mmol) 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd und 0,9 g (11 mmol) Natriumacetat werden in 10 ml Eisessig gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Dazu wird langsam eine Lösung aus 0,5 ml (9,8 mmol) Brom in 3 ml Eisessig getropft. Danach wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstehende rote Lösung wird in 50 ml einer gesättigten

Zinn(II)-chlorid Lösung gegeben. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert.

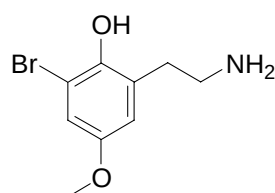
Ausbeute:	1,8 g (7,8 mmol)	gelbe Kristalle	79 % d. Th.
Smp:	109 - 110 °C		
C₈H₇BrO₃	M = 231,04 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 232 M ⁺ (94); 230 M ⁺ (100); 217 (29); 215 (30)		
¹H-NMR (DMSO):	10,65 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 7,55 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 7,32 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 3,77 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 40,79	H 3,61 (C ₈ H ₇ BrO ₃ • 0,25 H ₂ O)	
	gef.: C 40,94	H 3,35	

2-Brom-4-methoxy-6-(2-nitrovinyl)phenol (180)



1,50 g (6,5 mmol) **179** und 0,5 g (6,5 mmol) Ammoniumacetat werden in 10 ml Eisessig gelöst, mit 10 ml Nitromethan versetzt und 4 h refluxiert. Dabei färbt sich die Lösung über orange und rot schließlich tiefrot. Es wird mit 100 ml H₂O versetzt und 3x mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kieselgel versetzt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Schließlich wird an Kieselgel chromatographiert (FM: CH₂Cl₂).

Ausbeute:	1,6 g (5,8 mmol)	ockerfarbene Kristalle	89 % d. Th.
Smp:	167 - 169 °C		
C₉H₈BrNO₄	M = 274,07 g/mol		
EI-MS (70eV):	<i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 275 M ⁺ (39); 273 (40) M ⁺ ; 228 (95); 226 (100)		
¹H-NMR (CDCl₃):	8,06 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H, VinylH); 7,90 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H, VinylH); 7,19 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 6,92 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 3,80 (s, 3H, CH ₃)		
CHN:	ber.: C 39,44	H 2,94	N 5,11
	gef.: C 39,51	H 2,93	N 5,10

2-(2-Aminoethyl)-6-brom-4-methoxyphenol (181)

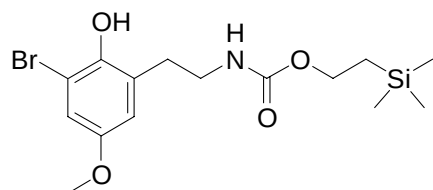
0,95 g (25 mmol) LiAlH_4 werden in 50 ml wasserfreiem THF suspendiert und bei 0°C langsam mit 5,6 g (33 mmol) wasserfreiem AlCl_3 versetzt. Danach wird langsam eine Lösung aus 1,37 g (5,0 mmol) **180** in 20 ml wasserfreiem THF zugetropft und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Dann wird solange tropfenweise mit Wasser und THF versetzt bis bei weiterer Zugabe keine Gasentwicklung mehr auftritt und die Suspension fast weiß gefärbt ist. Anschließend wird der pH-Wert mit Ammoniak Lösung auf ca. 8 eingestellt und der Niederschlag abgetrennt. Der Niederschlag wird noch 2x mit jeweils 50 ml THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 50 ml Wasser und 50 ml CH_2Cl_2 versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (5,8 mmol) hellbraunes Öl 89 % d. Th.
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ $M = 246,10 \text{ g/mol}$
ESI: m/z : 248 $[\text{MH}]^+$; 246 $[\text{MH}]^+$

Für analytische Zwecke wurden 100 mg des Rohproduktes in 5 ml EtOAc gelöst, mit 10 Tropfen 5 - 6 N isopropanolischer HCl versetzt und langsam mit Ether möglichst quantitativ ausgefällt. Der Niederschlag wird aus 96% EtOH umkristallisiert und mit Ether nachgefällt.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrClNO}_2$ $M = 282,56 \text{ g/mol}$
Smp: $208 - 211^\circ\text{C}$
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8,73 (s, 1H, OH); 7,87 (br s, 3H, NH_3); 7,02 (d, $J = 2,8 \text{ Hz}$, 1H, ArH); 6,77 (d, $J = 2,9 \text{ Hz}$, 1H, ArH); 3,70 (s, 3H, CH_3); 3,04 - 2,83 (m, 4H, CH_2)
CHN:
ber.: C 38,26 H 4,64 N 4,96
gef.: C 38,53 H 4,87 N 4,94

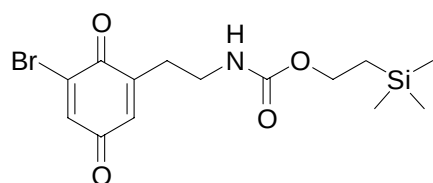
***N*-[2-(3-Brom-2-hydroxy-5-methoxyphenyl)ethyl]carbamidsäure-2-trimethylsilyl-ethylester (182)**



0,25 g (1,0 mmol) **181** werden in 5 ml H₂O gelöst und mit 5 ml Dioxan und mit 0,5 ml (2,7 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Anschließend werden 0,29 g (1,1 mmol) 1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]pyrrolidin-2,5-dion hinzugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 10 ml H₂O zugegeben, mit NaHSO₄ angesäuert und 3x mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 6).

Ausbeute:	0,30 g (0,77 mmol)	hellbraunes Öl	77 % d. Th.
C₁₅H₂₄BrNO₄Si	M = 390,34 g/mol		
CI-MS (NH₃):	<i>m/z</i> : 391 M ⁺ ; 390 [M-H] ⁻ ; 389 M ⁺ ; 388 [M-H] ⁻		
¹H-NMR (CDCl₃):	6,90 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 6,65 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H, ArH); 5,71 (br s, 1H, OH); 4,81 (br s, 1H, NH); 4,15 (m, 2H, CH ₂); 3,73 (s, 3H, OCH ₃); 3,40 (m, 2H, CH ₂); 2,85 (m, 2H, CH ₂); 0,97 (m, 2H, CH ₂); 0,03 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃)		

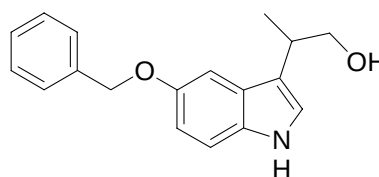
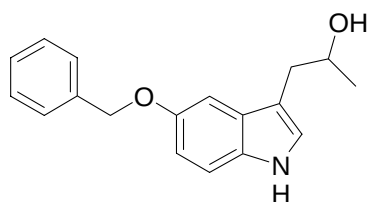
***N*-[2-(5-Brom-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)ethyl]carbamidsäure-2-trimethylsilyl-ethylester (183)**



0,39 g (1,0 mmol) **182** und 0,28 (2,0 mmol) K₂CO₃ werden in 5 ml wasserfreiem EtOH gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Dann wird eine Lösung 0,43 g (1,0 mmol) [Bis(trifluoracetoxyl)iod]benzen in 2 ml Acetonitril zugegeben und alles 10 min bei 0°C gerührt. Es wird mit 20 ml H₂O versetzt und 3x mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 6).

Ausbeute:	0,27 g (0,72 mmol)	hellbraunes Öl	72 % d. Th.
C₁₄H₂₀BrNO₄Si	M = 374,30 g/mol		
ESI:	<i>m/z</i> : 393 [M+NH ₄] ⁺ ; 391 [M+NH ₄] ⁺		
¹H-NMR (CDCl₃):	7,24 (d, 1H, CH); 6,63 (d, 1H, CH); 4,83 (br s, 1H, NH); 4,08 (m, 2H, CH ₂); 3,33 (m, 2H, CH ₂); 2,65 (m, 2H, CH ₂); 0,90 (m, 2H, CH ₂); 0,03 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃)		

1-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-ol (176) und 2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-propan-1-ol (177)



Zu einer Suspension aus 2,2 g (10 mmol) 5-Benzyloxy-1*H*-indol (**5**) in 30 ml Diethylether werden langsam 6,7 ml 3 M Ethylmagnesiumbromid Lösung (20 mmol) in Diethylether zugegeben und 1 h refluxiert. Dann werden 50 ml Toluol zugegeben und der Diethylether am Rotationsverdampfer abgezogen. Die verbleibende grüne Lösung wird im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 1,4 ml (20 mmol) Propylenoxid versetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wird der gesamte Ansatz auf 100 ml CaCO₃ Suspension gegossen und 3x mit jeweils 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und an Kieselgel chromatographiert (FM: EtOAc + PE = 1 + 1).

Ausbeute:	2,1 g (7,5 mmol)	farbloser Schaum	75 % d. Th.
C₁₈H₁₉NO₂	M = 281,35 g/mol		

Das erhaltene Isomerengemisch wird mittels semipräparativer HPLC getrennt (Phenomex Luna C18; CH₃CN + H₂O + TFA = 35 + 65 + 0,06)

¹H-NMR (MeOD):	176: 7,48 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 4,00 (m, 1H, CH); 2,92 - 2,69 (m, 2H, CHCH ₂); 1,13 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H, CH ₃)
	177: 7,48 - 6,81 (m, 9H, ArH); 5,09 (s, 2H, OCH ₂); 3,81 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 1,13 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H, CH ₃)
EI-MS (70eV):	176: <i>m/z</i> (rel. Int.[%]): 281 M ⁺ (9); 250 (15) M ⁺ ; 190 (11); 172 (23); 91(52)
CI-MS (NH₃):	177: <i>m/z</i> : 282 [MH] ⁺ ; 264

CHN:	ber.:	C 75,63	H 6,88	N 4,90	(C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ • 0,25 H ₂ O)
	gef. 176:	C 75,76	H 6,88	N 4,92	
	gef. 177:	C 75,82	H 7,16	N 4,94	

6.3 Kristallographische Daten von (R)-15 • HCl

Table 1. Crystal data and structure refinement for d214.

Crystal Data ;

Empirical formula ;C₁₈ H₂₁ N₂ O, Cl

Formula weight ;316.82

Crystal size ;0.260 x 0.220 x 0.060 mm

Crystal description ;platelike

Crystal colour ;colourless

Crystal system;Monoclinic

Space group ; P 21

Unit cell dimensions ;a = 9.4309(7) Å alpha = 90 deg.

;b = 9.3482(10) Å beta = 100.244(9) deg.

;c = 19.6074(14) Å gamma = 90 deg.

Volume ;1701.1(3) Å³

Z, Calculated density ;4, 1.237 Mg/m³

Absorption coefficient ;0.228 mm⁻¹

F(000) ;672

Data Collection ;

Measurement device type ;STOE-IPDS diffractometer

Measurement method ;rotation

Temperature ;173(1) K

Wavelength ;0.71073 Å

Monochromator ; graphite

Theta range for data collection ;2.11 to 25.84 deg.

Index ranges ;-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 24

Reflections collected / unique ;23879 / 6245 [R(int) = 0.0402]

Reflections greater I > 2σ(I);5085

Absorption correction ;None

Max. and min. transmission ;0.986 and 0.943

Refinement ;

Refinement method ;Full-matrix least-squares on F²

Hydrogen treatment ;:

Data / restraints / parameters ;6245 / 1 / 397

Goodness-of-fit on F² ;0.900

Final R indices [I > 2σ(I)] ;R₁ = 0.0296, wR₂ = 0.0597

R indices (all data) ;R₁ = 0.0408, wR₂ = 0.0620

Absolute structure parameter ; -0.01(4)

Largest diff. peak and hole ; 0.217 and -0.127 e. Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for d214.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	10530(2)	6804(2)	6006(1)	42(1)
N(1)	8647(2)	7967(2)	9296(1)	31(1)
N(2)	12957(2)	7946(2)	8726(1)	36(1)
C(1)	7510(3)	7699(3)	8082(1)	52(1)
C(2)	8127(2)	8774(2)	8636(1)	34(1)
C(3)	9366(3)	9684(2)	8456(1)	35(1)
C(4)	10724(2)	8877(2)	8411(1)	30(1)
C(5)	11887(2)	8728(2)	8939(1)	35(1)
C(6)	11103(2)	8124(2)	7822(1)	29(1)
C(7)	12498(2)	7543(2)	8042(1)	33(1)
C(8)	13192(2)	6736(2)	7602(1)	36(1)
C(9)	12475(2)	6527(2)	6927(1)	37(1)
C(10)	11095(2)	7116(2)	6693(1)	34(1)
C(11)	10401(2)	7906(2)	7129(1)	31(1)
C(12)	9267(3)	7595(2)	5686(1)	37(1)
C(13)	8904(2)	7120(2)	4938(1)	34(1)
C(14)	9307(3)	7935(3)	4412(1)	47(1)
C(15)	8987(3)	7471(3)	3729(1)	53(1)
C(16)	8269(3)	6195(3)	3563(1)	46(1)
C(17)	7832(3)	5388(3)	4082(1)	44(1)
C(18)	8143(3)	5858(2)	4764(1)	38(1)
O(2)	5836(2)	4384(2)	5947(1)	42(1)
N(3)	3732(2)	3880(2)	9127(1)	30(1)
N(4)	8211(2)	3478(2)	8696(1)	35(1)
C(19)	1862(2)	2414(2)	8430(1)	38(1)
C(20)	3342(2)	3063(2)	8455(1)	30(1)
C(21)	4521(2)	1948(2)	8421(1)	32(1)
C(22)	5968(2)	2602(2)	8390(1)	30(1)
C(23)	7110(2)	2776(2)	8925(1)	33(1)
C(24)	6376(2)	3257(2)	7792(1)	29(1)

C(25);7797(2);3782(2);7996(1);31(1)
 C(26);8530(2);4457(2);7528(1);35(1)
 C(27);7824(2);4619(2);6853(1);35(1)
 C(28);6394(2);4124(2);6639(1);33(1)
 C(29);5663(2);3435(2);7095(1);30(1)
 C(30);4444(2);3773(3);5678(1);39(1)
 C(31);4035(3);4237(2);4935(1);37(1)
 C(32);4576(3);3528(3);4415(1);50(1)
 C(33);4232(3);3980(3);3727(1);56(1)
 C(34);3337(3);5147(3);3562(1);58(1)
 C(35);2773(3);5846(3);4067(2);55(1)
 C(36);3105(3);5388(3);4757(1);46(1)
 Cl(1);925(1);5349(1);9555(1);34(1)
 Cl(2);5863(1);6487(1);9674(1);35(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for d214.

	x	y	z	U(eq)
H(1A);	8276	7055	7993	62
H(1B);	7105	8207	7654	62
H(1C);	6750	7142	8240	62
H(1N);	9375	7369	9235	37
H(1O);	7908	7447	9410	37
H(1P);	8972	8596	9643	37
H(2);	7335	9431	8714	40
H(2N);	13797	7735	8981	43
H(3A);	9028	10161	8006	42
H(3B);	9598	10441	8812	42
H(5);	11941	9115	9391	41
H(8);	14122	6343	7758	44
H(9);	12922	5977	6617	45
H(11);	9472	8297	6967	37
H(12A);	9466	8635	5712	44
H(12B);	8451	7395	5927	44
H(14);	9803	8814	4520	56
H(15);	9264	8036	3372	63
H(16);	8075	5872	3097	56

H(17);7322;4518;3972;52
 H(18);7831;5309;5118;46
 H(3N);3939;3253;9485;36
 H(3O);2977;4441;9189;36
 H(3P);4515;4439;9110;36
 H(4N);9047;3700;8951;42
 H(19A);1874;1793;8833;46
 H(19B);1601;1851;8004;46
 H(19C);1154;3179;8435;46
 H(20);3304;3744;8059;35
 H(21A);4612;1322;8833;39
 H(21B);4226;1343;8005;39
 H(23);7134;2457;9387;40
 H(26);9487;4795;7669;42
 H(27);8305;5070;6525;42
 H(29);4711;3090;6947;37
 H(30A);3720;4114;5949;46
 H(30B);4491;2716;5707;46
 H(32);5189;2724;4528;59
 H(33);4609;3488;3375;67
 H(34);3112;5467;3095;69
 H(35);2155;6644;3949;66
 H(36);2695;5863;5104;55

Table 4. Hydrogen-bonds for d214 [Å and deg.].

D-H...A;d(D-H);d(H...A);d(D...A);<(DHA)

N(1)-H(1N)...Cl(1)#1; 0.9100; 2.4000; 3.2364(18); 153.00
 N(1)-H(1O)...Cl(2); 0.9100; 2.2700; 3.1703(19); 171.00
 N(1)-H(1P)...Cl(1)#2; 0.9100; 2.2600; 3.1427(18); 163.00
 N(2)-H(2N)...Cl(2)#1; 0.8800; 2.4600; 3.319(2); 164.00
 N(3)-H(3N)...Cl(2)#3; 0.9100; 2.3200; 3.2191(18); 171.00
 N(3)-H(3O)...Cl(1); 0.9100; 2.3400; 3.2233(18); 164.00
 N(3)-H(3P)...Cl(2); 0.9100; 2.4500; 3.2187(18); 142.00
 N(4)-H(4N)...Cl(1)#1; 0.8800; 2.4800; 3.303(2); 155.00

Weitere Daten sind im Institut für Pharmazie der Universität Regensburg hinterlegt.

6.4 Pharmakologische Daten

6.4.1 5-HT_{2B}-Rezeptor (Rattenfundus)

Verb.	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pA ₂ bzw. pK _P	N
5-HT	8,01	0	100	---	>100
(R)-α-Me-5-HT	7,21	0,80 ± 0,13	51 ± 6	---	4
(S)-α-Me-5-HT	7,92	0,09 ± 0,11	99 ± 5	---	4
14	6,83	1,18 ± 0,07	94 ± 4	---	7
rac-15	6,54	1,47 ± 0,17	92 ± 4	---	4
(R)-15	5,50	2,51 ± 0,14	66 ± 7	---	7
(S)-15	7,09	0,92 ± 0,14	89 ± 5	---	7
78	6,46	1,55 ± 0,26	102 ± 11	---	4
79	6,15	1,86 ± 0,08	108 ± 14	---	4
80	6,88	1,13 ± 0,12	110 ± 2	---	4
87	5,70	2,31 ± 0,15	81 ± 4	---	4
88	4,94	3,07 ± 0,12	74 ± 5	---	6
89	6,36	1,65 ± 0,18	99 ± 5	---	4
90	6,70	1,31 ± 0,05	91 ± 3	---	4
91	6,35	1,66 ± 0,08	103 ± 8	---	4
rac-99	7,15	0,86 ± 0,08	91 ± 1	---	5
(R)-99	5,46	2,55 ± 0,17	62 ± 9	---	8
(S)-99	7,71	0,30 ± 0,08	84 ± 7	---	8
rac-100	6,70	1,31 ± 0,07	89 ± 4	---	4
(R)-100	5,58	2,43 ± 0,12	65 ± 2	---	8
(S)-100	6,91	1,10 ± 0,08	90 ± 3	---	7
rac-101	6,30	1,71 ± 0,12	102 ± 6	---	6
(R)-101	5,65	2,36 ± 0,12	46 ± 2	---	6
(S)-101	6,66	1,35 ± 0,06	85 ± 7	---	6
102	6,54	1,47 ± 0,21	82 ± 4	---	4
103	6,30	1,71 ± 0,11	93 ± 8	---	6
104	5,73	2,28 ± 0,08	107 ± 6	---	5
105	6,95	1,06 ± 0,15	90 ± 3	---	5
106	6,51	1,50 ± 0,18	96 ± 5	---	5
107	6,42	1,59 ± 0,09	92 ± 3	---	4
108	6,08	1,93 ± 0,07	82 ± 3	---	4
109	5,28	2,73 ± 0,15	70 ± 5	---	4
110	5,95	2,06 ± 0,08	95 ± 9	---	4
rac-111	7,48	0,53 ± 0,13	91 ± 4	---	6
(R)-111	6,46	1,55 ± 0,13	55 ± 13	---	7
(S)-111	7,60	0,41 ± 0,05	90 ± 6	---	8

rac-112	7,18	$0,83 \pm 0,07$	95 ± 3	---	4
(R)-112	6,03	$1,98 \pm 0,11$	67 ± 7	---	8
(S)-112	7,27	$0,74 \pm 0,07$	94 ± 7	---	5
113	6,54	$1,47 \pm 0,18$	105 ± 9	---	4
114	6,48	$1,53 \pm 0,04$	94 ± 5	---	4
115	6,22	$1,79 \pm 0,08$	86 ± 7	---	4
116	6,46	$1,55 \pm 0,12$	75 ± 8	---	5
117	6,00	$2,01 \pm 0,09$	75 ± 8	---	4
118	5,92	$2,09 \pm 0,14$	63 ± 10	---	6
119	7,32	$0,69 \pm 0,07$	96 ± 5	---	4
120	5,94	$2,07 \pm 0,05$	87 ± 5	---	4
121	5,55	$2,46 \pm 0,06$	62 ± 10	---	4
122	7,26	$0,76 \pm 0,09$	82 ± 3	---	5
123	6,91	$1,10 \pm 0,12$	95 ± 2	---	4
128	5,61	$2,40 \pm 0,17$	36 ± 4	---	4
129	4,40	$3,61 \pm 0,19$	50 ± 14	---	5
132	5,27	$2,74 \pm 0,17$	39 ± 13	---	4
136	4,88	$3,13 \pm 0,09$	60 ± 6	---	4
138	6,07	$1,94 \pm 0,12$	57 ± 9	---	5
139	5,79	$2,22 \pm 0,17$	33 ± 9	n.b.	4
140	5,50	$2,51 \pm 0,09$	15 ± 6	n.b.	5
141	5,72	$2,29 \pm 0,14$	33 ± 6	n.b.	5
142	5,38	$2,63 \pm 0,23$	30 ± 6	n.b.	4
143	---	---	0	$6,16 \pm 0,11$	6
144	---	---	0	$5,88 \pm 0,05$	4
146	6,23	$1,78 \pm 0,12$	38 ± 3	n.b.	4
149	5,61	$2,40 \pm 0,10$	66 ± 3	n.b.	4
152	5,31	$2,70 \pm 0,11$	20 ± 6	$6,44 \pm 0,31$	4
155	5,42	$2,59 \pm 0,08$	19 ± 5	$6,50 \pm 0,21$	4
(R)-175	n.b.	n.b.	< 10	$4,98 \pm 0,22$	4
(S)-175	4,49	$3,52 \pm 0,13$	47 ± 10	n.b.	4
176	---	---	0	$5,51 \pm 0,21$	4
Ketanserin	---	---	0	$5,31 \pm 0,09$	5
SR46349B	---	---	0	$4,92 \pm 0,08$	8
RH95	---	---	0	$8,67 \pm 0,09$	5
CH55	---	---	0	$8,63 \pm 0,09$	6

Die pA_2 -Werte für den selektiven 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten SB 204741 liegen für alle agonistisch wirksamen Verbindungen im Bereich von 7,23 – 7,93.

6.4.2 5-HT_{2B}-Rezeptor (Schweinepulmonalarterie)

Verb.	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pA ₂ bzw. pK _P	N
5-HT	8,47	0	100	---	40
(S)-a-Me-5-HT	9,10	-0,63 ± 0,09	105 ± 13	---	8
(R)-a-Me-5-HT	7,92	0,55 ± 0,05	85 ± 10	---	6
(S)-15	7,50	0,97 ± 0,07	87 ± 17	---	6
(R)-15	6,57	1,90 ± 0,09	93 ± 6	---	6
90	7,28	1,19 ± 0,07	89 ± 2	---	6
91	7,21	1,26 ± 0,14	90 ± 6	---	6
94	6,88	1,59 ± 0,11	103 ± 2	---	6
(S)-99	7,60	0,87 ± 0,06	93 ± 9	---	6
(R)-99	6,60	1,87 ± 0,06	62 ± 8	---	6
rac-99	7,57	0,90 ± 0,08	79 ± 5	---	7
(S)-100	7,78	0,69 ± 0,05	85 ± 5	---	6
(R)-100	6,31	2,16 ± 0,09	70 ± 5	---	5
rac-100	7,67	0,80 ± 0,14	70 ± 5	---	7
(S)-101	7,62	0,85 ± 0,13	77 ± 5	---	7
(R)-101	6,38	2,09 ± 0,09	76 ± 3	---	6
108	6,61	1,86 ± 0,04	82 ± 3	---	6
109	6,23	2,24 ± 0,07	73 ± 4	---	5
110	7,06	1,41 ± 0,03	95 ± 4	---	8
(S)-111	8,15	0,32 ± 0,10	94 ± 5	---	6
(R)-111	6,97	1,50 ± 0,09	87 ± 5	---	5
(S)-112	7,87	0,60 ± 0,15	92 ± 6	---	7
(R)-112	6,97	1,50 ± 0,09	80 ± 7	---	6
SR46349B	---	---	---	6,25 ± 0,08	8
RH95	---	---	---	9,28 ± 0,07	5
CH55	---	---	---	8,71 ± 0,17	6

Die pA₂-Werte für den selektiven 5-HT_{2B}-Rezeptorantagonisten SB 204741 liegen für alle agonistisch wirksamen Verbindungen im Bereich von 6,08 – 7,25.

6.4.3 5-HT_{2A}-Rezeptor (Rattenschwanzarterie)

Verb.	pEC ₅₀	ΔpEC ₅₀ ± SEM	E _{max} ± SEM	pA ₂ bzw. pK _p	N
5-HT	7,10	0	100	---	>100
(R)-α-Me-5-HT	6,55	0,55 ± 0,06	89 ± 2	---	4
(S)-α-Me-5-HT	7,27	-0,17 ± 0,11	103 ± 4	---	4
14	4,77	2,33 ± 0,07	26 ± 3	---	4
rac-15	4,73	2,37 ± 0,09	32 ± 2	---	7
(R)-15	---	---	0	6,34 ± 0,10	6
(S)-15	5,10	2,00 ± 0,21	44 ± 8	---	5
78	5,94	1,16 ± 0,14	55 ± 8	---	4
79	4,90	2,20 ± 0,14	46 ± 6	---	4
80	5,83	1,27 ± 0,02	87 ± 1	---	4
90	5,56	1,56 ± 0,08	85 ± 1	---	6
91	5,15	1,95 ± 0,08	83 ± 3	---	4
99	5,97	1,13 ± 0,09	81 ± 4	---	4
rac-99	5,97	1,13 ± 0,09	70 ± 4	---	4
(R)-99	---	---	0	6,58 ± 0,04	30
(S)-99	6,52	0,58 ± 0,13	63 ± 1	---	6
rac-100	5,81	1,29 ± 0,10	75 ± 3	---	5
(R)-100	---	---	0	6,84 ± 0,09	7
(S)-100	5,92	1,18 ± 0,11	56 ± 3	---	8
rac-101	5,22	1,88 ± 0,05	51 ± 2	---	4
(R)-101	---	---	0	6,73 ± 0,10	5
(S)-101	5,38	1,72 ± 0,11	56 ± 4	---	7
102	4,94	2,16 ± 0,05	59 ± 4	---	4
103	4,57	2,53 ± 0,06	35 ± 4	---	4
104	4,24	2,86 ± 0,05	38 ± 7	---	4
105	5,07	2,03 ± 0,10	52 ± 8	---	4
106	4,98	2,12 ± 0,08	51 ± 7	---	4
107	4,95	2,15 ± 0,12	53 ± 3	---	5
108	4,81	2,29 ± 0,04	67 ± 1	---	5
109	4,22	2,88 ± 0,08	39 ± 2	---	6
110	5,42	1,68 ± 0,13	75 ± 1	---	6
rac-111	5,46	1,65 ± 0,03	58 ± 1	---	6
(R)-111	---	---	0	6,35 ± 0,03	6
(S)-111	5,88	1,22 ± 0,10	81 ± 6	---	7
rac-112	5,61	1,49 ± 0,06	81 ± 5	---	4
(R)-112	---	---	0	6,45 ± 0,05	4
(S)-112	5,56	1,54 ± 0,14	67 ± 7	---	5

113	5,29	$1,81 \pm 0,08$	49 ± 5	---	4
114	5,22	$1,88 \pm 0,11$	52 ± 3	---	4
115	4,98	$2,12 \pm 0,04$	29 ± 2	---	4
116	4,27	$2,83 \pm 0,08$	35 ± 5	---	5
117	5,35	$1,75 \pm 0,07$	83 ± 5	---	4
118	5,23	$1,87 \pm 0,12$	16 ± 4	$6,48 \pm 0,10$	4
119	5,43	$1,76 \pm 0,13$	22 ± 4	n.b.	4
121	n.b.	n.b.	<10	$5,47 \pm 0,22$	5
122	6,79	$0,31 \pm 0,08$	89 ± 6	---	4
123	6,19	$0,91 \pm 0,07$	68 ± 4	---	4
128	5,68	$1,42 \pm 0,15$	51 ± 2	---	6
129	< 4,0	> 3,1	> 20	---	4
132	---	---	0	$5,33 \pm 0,15$	4
136	---	---	0	$5,46 \pm 0,02$	3
138	4,89	$2,21 \pm 0,17$	19 ± 4	---	6
139	4,35	$2,75 \pm 0,09$	22 ± 4	$6,50 \pm 0,13$	4
140	---	---	0	$5,84 \pm 0,04$	5
141	---	---	0	$6,46 \pm 0,10$	5
142	---	---	0	$5,95 \pm 0,06$	4
143	---	---	0	$5,89 \pm 0,06$	6
144	---	---	0	$5,94 \pm 0,09$	4
146	4,52	$2,58 \pm 0,10$	27 ± 5	$6,64 \pm 0,04$	4
176	---	---	0	$5,10 \pm 0,29$	4

Die pA_2 -Werte für den selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin liegen für alle agonistisch wirksamen Verbindungen im Bereich von 8,64 – 9,56.

6.4.4 5-HT_{2A}-Rezeptor (Schweinekoronararterie)

Verb.	pD' ₂	pK _P oder pK _B	E _{max} ± SEM von 5-HT in Anwesenheit der Testsubstanz ^{a)}	E _{max} ± SEM Kontrolle ^{a)}	N
99	7,03 ± 0,09	---	12 ± 3	50 ± 8	5
(R)-99	6,06 ± 0,12	---	19 ± 3	40 ± 4	5
(S)-99	6,93 ± 0,13	---	16 ± 2	45 ± 6	6
100	6,87 ± 0,04	---	14 ± 2	48 ± 7	6
101	---	6,42 ± 0,10 ^{b)}	8 ± 1 ^{c)}	52 ± 9	5
108	6,17 ± 0,04	---	23 ± 4	56 ± 8	4
109	6,47 ± 0,20	---	17 ± 5	60 ± 5	5
110	---	6,51 ± 0,18 ^{d)}	41 ± 7	59 ± 7	3

^{a)}Kontraktion (% 50 mM KCl) ^{b)}pK_P ^{c)}E_{max} von **101** ^{d)}scheinbarer pK_B

7 Literaturverzeichnis

- [E1] Page, I. H., *Physiol. Rev.* **1954**, *34*, 563 – 588.
- [E2] C. Ludwig, A. Schmidt, *Arb. a.d. physiolog. Anstalt z. Leipzig* **1868**, *3*, 1.
- [E3] M.M. Rapport, A.A. Green, I.H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, *174*, 735 – 741.
- [E4] M.M. Rapport, A.A. Green, I.H. Page, *J. Biol. Chem.* **1948**, *176*, 1243 – 1251.
- [E5] M.M. Rapport, A.A. Green, I.H. Page, *Science* **1948**, *108*, 329 – 330.
- [E6] M.M. Rapport, *J. Biol. Chem.* **1949**, *180*, 961 – 969.
- [E7] K.E. Hamlin, F.E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5007 – 5008.
- [E8] M.E. Speeter, R.V. Heinzelmann, D.I. Weisblat, *J. Am. Chem Soc.* **1951**, *73*, 5514 – 5515.
- [E9] M. Vialli, V. Erspamer, *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **1933**, *19*, 743.
- [E10] M. Vialli, V. Erspamer, *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia* **1933**, *51*, 1111 – 1116.
- [E11] G. Reid, M. Bick, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1942**, *20*, 33 – 46.
- [E12] G. Reid, M. Bick, *Nature* **1952**, *169*, 801 – 802.
- [E13] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Urban & Fischer Verlag, **2001**, S. 219 – 220.
- [E14] P.M. Vanhoutte, *Trends Pharmacol. Sci.* **1982**, *3*, 370 – 373.
- [E15] D. Voet, J.G. Voet, *Biochemie*, Verlag Chemie, **1992**, S. 711 – 712.
- [E16] D. Hoyer, D.E. Clarke et al., *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 157 – 203.
- [E17] IUPHAR Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification, www.iuphar-db.com und darin zitierte Quellen
- [E18] P. Vernier, B. Cardinaud, O. Valdenaire, H. Philippe, J.D. Vincent, *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 375 – 381.
- [E19] P.P.A. Humphrey, P. Hartig, D. Hoyer, *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 233 – 236.
- [E20] W.K. Kroeze, K. Kristiansen, B.L. Roth, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 507 – 528.
- [E21] G. Baxter, G.A. Kennett, F.E. Blaney, T. Blackburn, *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 105 – 109.
- [E22] J.R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1959**, *14*, 87 – 96.
- [E23] P.B. Bradley, G. Engel, W. Feniuk, J.R. Fozard, P.P.A. Humphrey, D.N. Middlemiss, E.J. Mylecharane, B.P. Richardson, P.R. Saxena, *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 563 – 576.
- [E24] B.V. Clineschmidt, D.R. Reiss, D.J. Pettibone, J.L. Robinson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, *235*, 696 – 708.
- [E25] M.L. Cohen, L.A. Wittenauer, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1987**, *10*, 176 – 181.
- [E26] K.H. Buchheit, G. Engel, A. Hagenbach, D. Hoyer, H.O. Kalkman, *Br. J. Pharmacol.* **1986**, *88*, 367P.

- [E27] M.L. Cohen, „The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine“ **1989**, Oxford University Press, S 201-208.
- [E28] H.O. Kalkman, J.R. Fozard, “Serotonin: Molecular biology, receptors and functional effects” **1991**, Birkhauser Verlag, S. 153-166.
- [E29] J.D. Kursar, C.L. Nelson, D.B. Wainscott, M.L. Cohen, M. Baez M., *Mol. Pharmacol.* **1992**, 42, 549 – 557.
- [E30] M. Foguet, D. Hoyer, D. Pardo, L.A. Parekh, F.W. Kluxen, H.O. Kalkman, W. Stuhmer, H. Lübbert, *EMBO J.* **1992**, 11, 3481 – 3487.
- [E31] D.S. Choi, L. Maroteaux, *FEBS Lett.* **1996**, 391, 45 – 51.
- [E32] S.W. Watts, P. Yang, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2001**, 38, 539 – 551.
- [E33] S.W. Watts, J. M. Thompson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 309, 165 – 72.
- [E34] M. Villazon, J. F. Padin, et al., *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 584 – 590.
- [E35] S. Loric, J. M. Launay, et al., *FEBS Lett.* **1992**, 312, 203 – 207.
- [E36] D.S. Choi, S. J. Ward, et al., *Development* **1997**, 124, 1745 – 1755.
- [E37] M.L. Enguix, L. Sanchez, et al., *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2003**, 368, 79 – 90.
- [E38] E. Fiorica-Howells, L. Maroteaux, et al., *J. Neurosci.* **2000**, 20, 294 – 305.
- [E39] M.M. Bliziotis, A. J. Eshleman, et al., *Bone* **2001**, 29, 477 – 486.
- [E40] M.S. Duxon, T. P. Flanigan, et al., *Neuroscience* **1997**, 76, 323 – 329.
- [E41] P. Bonaventure, H. Guo, et al., *Brain Res.* **2002**, 943, 38 – 47.
- [E42] C. Ullmer, H. G. Boddeke, et al., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 117, 1081 – 1088.
- [E43] C. Ullmer, K. Schmuck, et al., *FEBS Lett.* **1995**, 370, 215 – 221.
- [E44] T. Ishida, S. Kawashima, et al., *Kobe J. Med. Sci.* **1998**, 44, 51 – 63.
- [E45] L. W. Fitzgerald, T. C. Burn, et al., *Mol. Pharmacol.* **2002**, 57, 75 – 81.
- [E46] R.A. Borman, N. S. Tilford, et al., *Br. J. Pharmacol.* **2002**, 135, 1144 – 1151.
- [E47] D.B. Wainscott, M. L. Cohen, et al., *Mol. Pharmacol.* **1993**, 43, 419 – 426.
- [E48] S. Loric, L. Maroteaux, et al., *Mol. Pharmacol.* **1995**, 47, 458 – 466.
- [E49] L.W. Fitzgerald, T. C. Burn, et al., *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 75 – 81.
- [E50] P. Manivet, S. Mouillet-Richard, et al., *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 9324 – 9331.
- [E51] B. Schaerlinger, P. Hickel, et al., *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140, 277 – 284.
- [E52] C. Blanpain, E. Le Poul, et al., *Cardiovasc. Res.* **2003**, 60, 518 – 528.
- [E53] G.L. Alberts, C. L. Chio, et al., *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 138, 427 – 434.
- [E54] O. Kellermann, S. Loric, et al., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 1161 – 1170.
- [E55] C. Tournois, V. Mutel, et al., *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 17498 – 17503.
- [E56] D.W. Bonhaus, L. A. Flippin, et al., *Br. J. Pharmacol.* **1999**, 127, 1075 – 1082.
- [E57] R.H. Porter, K. R. Benwell, et al., *Br. J. Pharmacol.* **1999**, 128, 13 – 20.
- [E58] J.C. Jerman, S. J. Brough, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 414, 23 – 30.

- [E59] R.H. Porter, C. S. Malcolm, et al., *Biochem. Pharmacol.* **2001**, 62, 431 – 438.
- [E60] D.A. Cox, M. L. Cohen, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 272, 143 – 150.
- [E61] N. Sanden, T. Thorlin, et al., *Neurochem. Int.* **2000**, 36, 427 – 434.
- [E62] T. Ishida, S. Kawashima, et al., *Kobe J. Med. Sci.* **1998**, 44, 51 – 63.
- [E63] V. Setola, S. J. Hufeisen, et al., *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 1223 – 1229.
- [E64] C. G. Negibil, F. Fabrice et al., *Circulation* **2003**, 107, 3223 – 3229.
- [E65] C.S. Elangbam, R.M. Lightfoot et al., *J. Histochem. & Cytochem.* **2005**, 53, 671 – 677.
- [E66] J.M. Launay, G. Birraux, et al., *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 3141 – 3147.
- [E67] C.G. Nebigil, J. M. Launay, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 2591 – 2596.
- [E68] C.G. Nebigil, N. Etienne, et al., *FASEB J.* **2003**, 17, 1373 – 1375.
- [E69] S.W. Watts, L. Gilbert, R.C. Webb, *Hypertension* **1995**, 26, 1056 – 1059.
- [E70] S.W. Watts et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 277, 1103 – 1113.
- [E71] S.W. Watts, *BMC Pharmacology* **2003**, 3, 12.
- [E72] A.K.L. Banes, S.W. Watts, *Hypertension* **2002**, 39, 394 – 398.
- [E73] K. Schmuck, C. Ullmer, H.O. Kalkman, A. Probst A., H. Lübbert, *Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 959 – 967.
- [E74] I.T. Forbes, G.E. Jones, O.E. Murphy, V. Holland, G.S. Baxter, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 855 – 857.
- [E75] I.T. Forbes, P. Ham, D.H. Booth, R.T. Martin, M. Thompson, G.S. Baxter, T.P. Blackburn, A. Glen, G.A. Kennett, M.D. Wood, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2524 – 2530.
- [E76] Christian et al., *J. Appl. Physiol.* **1989**, 67, 584 – 591.
- [E77] Sanger et al., *Neurogastroenterology and Motility* **1996**, 8, 319 – 331.
- [E78] Borman et al., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 114, 1525 – 1527.
- [E79] Borman et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1997**, 812, 222 – 223.
- [E80] Glusa et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1993**, 347, 471 – 477.
- [E81] Glusa et al., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 119, 330 – 334.
- [E82] Symon et al., *Arch. Disease in Childhood* **1995**, 72, 48 – 50.
- [E83] Tanum et al., *Scan. J. Gastroenterol.* **1996**, 31, 318 – 325.
- [E84] D. Cussac, A. Newman-Tancredi, Y. Quentric, N. Carpentier, G. Poissonnet, J.G. Parmentier, S. Goldstein, M.J. Millan, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 365, 242 – 252.
- [E85] F.G. Boess, I.L. Martin, *Neuropharmacology* **1994**, 33, 275 – 317.
- [E86] D.T. Beattie, J.A.M. Smith, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 143, 549 – 560.
- [E87] N. Bhasin, E. Kernick, X. Luo, H.E. Seidel, E.R. Weiss, J.M. Lauder, *Develop. Dynamics* **2004**, 230, 201 – 209.
- [E88] M. Locker, J. Bitard, C. Collet, A. Poliard, V. Mutel, J.M. Launay, O. Kellermann, *Cell. Signal.* **2006**, 18, 628 – 639.

- [E89] S. de Lucchini, M. Ori, M. Nardini, S. Marracci, I. Nardi, *Mol. Brain Res.* **2003**, *115*, 196 – 201.
- [E90] C.G. Nebigil, D. S. Choi, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9508 – 9513.
- [E91] R.B. Rothman, M.H. Baumann, J.E. Savage, L. Rauser, A. McBride, S.J. Hufeisen, B.L. Roth, *Circulation* **2002**, *102*, 2836 – 2841.
- [E92] S. Jähnichen, R. Horowski, H.H. Pertz, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *513*, 225 – 228.
- [E93] M.S. Duxon, G.A. Kennett, S. Lightowler, T.P. Blackburn, K.C.F. Fone, *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 601 – 608.
- [E94] G.A. Kennett, F. Bright, B. Trail, G.S. Baxter, T.P. Blackburn, *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 1443 – 1448.
- [E95] G.A. Kennett, B. Trail, F. Bright, *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1603 – 1610.
- [E96] G.A. Kennett, K. Ainsworth, B. Trail, T.P. Blackburn, *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 233 – 239.
- [E97] A.R. Knight, A. Misra et al., *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2004**, *370*, 114 – 123.
- [E98] G. Poissonnet, J.G. Parmentier, J.A. Boutin, S. Goldstein, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 325 – 330.
- [E99] I.T. Forbes, G.A. Kennett et al., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1104 – 1107.
- [E100] I.T. Forbes, G.E. Jones et al., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 855 – 857.
- [E101] I.T. Forbes, P. Ham et al., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2524 – 2530.
- [E102] WO9744326
- [E103] J. Nozulak, H.O. Kalkman, P. Floersheim, D. Hoyer, P. Schoeffter, H.R. Buerki, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 28.
- [E104] D.W. Bonhaus, L.A. Flippin et al., *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 1075.
- [E105] M.L. Cohen, K.W. Schenk, T.E. Mabry, D.L. Nelson, J.E. Audia, *J. Serotonin Res.* **1996**, *3*, 131.
- [E106] P. Singh, R. Kumar, *J. Enzyme Inhibition* **2001**, *16*, 491 – 497.
- [E107] EP1070716
- [E108] H. Bienayme, L. Chene, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4830 – 4833.
- [E109] US2005/0222175
- [E110] WO2005/012263
- [E111] WO2005/097113
- [E112] WO2005/016338
- [E113] D.B. Wainscott, D.A. Sasso et al., *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1998**, *357*, 17 – 24.
- [E114] M.P. Johnson, R.J. Loncharich, M. Baez, D.L. Nelson, *Mol Pharmacol* **1994**, *45*, 277 – 286.

- [E115] D. Cussac, A. Newman-Tancredi et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* **2002**, 365, 242 – 253.
- [E116] M.J. Millan, A. Newman-Tancredi et al., *Synapse* **2000**, 35, 79 – 95.
- [E117] WO00/12475
- [C1] WO 94/25012
- [C2] A.D. Batcho, W. Leimgruber, *Org. Syn.* **1985**, 63, 214 – 225.
- [C3] F. Bergel, A.L. Morrison, *J. Chem. Soc. (resumed)* **1943**, 49.
- [C4] W.R. Boehme, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2502 – 2503.
- [C5] K. Narayanan, L. Schindler, J.M. Cook, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 359 – 365.
- [C6] A. Vilsmeier, *Chem. Ztg.* **1951**, 75, 133 – 135
- [C7] H.G.O. Becker, *Organikum*, 20. Auflage, **1996**, S. 363 – 365.
- [C8] L. Henry, *Compt. Rend.* **1895**, 121, 211.
- [C9] A.S.F. Ash, W.R. Wragg, *J. Chem. Soc. (resumed)* **1958**, 3887 – 3892
- [C10] D.E. Nichols, D.H. Lloyd, M.P. Johnson, A.J. Hoffman, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1406 – 1412.
- [C11] C.B. Gairaud, G.R. Lappin, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1 – 3.
- [C12] D. Ranganathan, C.B. Rao, S. Ranganathan, A.K. Mehrota, R. Iyengar, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1185 – 1189.
- [C13] H.B. Hass, A.G. Susie, R.L. Heider, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 8 – 14.
- [C14] A. Loupy, C. Pardo, *Syn. Comm.* **1988**, 18(11), 1275 – 1281.
- [C15] G. Caliendo, F. Fiorino, E. Perissutti, B. Severino, S. Gessi, E. Cattabriga, P.A. Borea, V. Santagada, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 873 – 886.
- [C16] A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, A. Leoni, A. Ghelli, M.D. Esposti, *Pharm. Act. Helv.* **1994**, 69, 15 – 20.
- [C17] T. Sone, *Org. Mag. Res.* **1971**, 3, 527 – 531.
- [C18] D.D. Bender, F.G. Stakem, R.F. Heck, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1278 – 1284.
- [C19] A. Baruah, B. Kalita, N.C. Barua, *Synlett* **2000**, 7, 1064 – 1066.
- [C20] F.M. Hauser, V.M. Baghdanov, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2872 – 2873.
- [C21] R. Ballini, L. Barboni, G. Giarlo, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6907 – 6908.
- [C22] D. Nagarathnam, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 953 – 958.
- [C23] F. Yamada, T. Hashizume, M. Somei, *Heterocycles* **1998**, 47, 509 – 516.
- [C24] V. Meyer, *Ann. Chem.* **1889**, 118 – 125.
- [C25] J.I. DeGraw, J.G. Kennedy, W.A. Skinner, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 67 – 69.
- [C26] J. Bourguignon, G. Le Nard, G. Queguiner, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2354 – 2361.
- [C27] G. Bartoli, M. Bosco, S. Giuli, A. Giuliani, L. Lucarelli, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1941 – 1944.

- [C28] G. Bartoli, M. Bosco, G. Foglia, A. Giuliani, E. Marcantoni, L. Sambri, *Synthesis* **2004**, 6, 895 – 900.
- [C29] T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1485 – 1489.
- [C30] O. Ottoni, R. Cruz, R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915 – 13928.
- [C31] J.A. Ballantine, C.B. Barrett, R.J. Beer, B.G. Boggiano, S. Eardley, B.E. Jennings, A. Robertson, *J. Chem. Soc. (resumed)* **1957**, 2227 – 2230.
- [C32] C.A. Merlic, Y. You, D.M. McInnes, A.L. Zechman, M.M. Miller, Q. Deng, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5199 – 5212.
- [C33] G.A. Epling, A. Kumar, *Synlett* **1991**, 5, 347 – 348.
- [C34] J. Courant, D. Lebois, M. Tandon, S. Robert-Piessard, G. Le Baut, M. Juge, J.Y. Petit, L. Welin, *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 145 – 154.
- [C35] G.W. Gribble, J.H. Hoffman, *Synthesis* **1977**, 12, 859 – 860.
- [C36] J. Hine, C.Y. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2669 – 2676.
- [C37] R.F. Borch, M.D. Bernstein, H.D. Dust, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897 – 2904.
- [C38] A. Skita, F. Keil, *Chem. Ber.* **1928**, 61, 1452 – 1459.
- [C39] A.F. Abdel-Magid, K.G. Carson, B.D. Harris, C.A. Maryanoff, R.D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, 28, 3259 – 3261.
- [C40] R.F. Borch, A.I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1673 – 1674.
- [C41] C. Aubry, A.J. Wilson, P.R. Jenkins, S. Mahale, B. Chaudhuri, J.D. Marechal, M.J. Sutcliffe, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 787 – 801.
- [C42] T. Mametani, T. Suzuki, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2965 – 2968.
- [C43] J.M. Grisar, M.A. Petty, F.N. Bolkerius, J. Dow, J. Wagner, E.R. Wagner, K.D. Haegle, W. Dejong, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 257 – 260.
- [C44] J.B. Hendrickson, R. Göschke, R. Rees, *Tetrahedron* **1964**, 20, 565 – 579.
- [C45] F. Sanchez-Sancho, E. Mann, B. Herradon, *Synlett* **2000**, 4, 509 – 513.
- [C46] H. Adams, C.A. Hunter, K.R. Lawson, J. Perkins, S.E. Spey, C.J. Urch, J.M. Sanderson, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4863 – 4877.
- [C47] M. Amat, S. Sathyanarayana, S. Hadida, J. Bosch, *Heterocycles* **1996**, 8, 1713 – 1718.
- [C48] J.H. Wynne, W.M. Stalick, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5850 – 5853.
- [C49] M. Amat, S. Hadida, S. Sathanarayana, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 10 – 11.
- [C50] P.C. Unangst, D.T. Connor, S.R. Miller, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1627 – 1630.
- [C51] E.J. Griffen, D.G. Roe, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1484 – 1485.
- [C52] H. Bregman, D.S. Williams, E. Meggers, *Synthesis* **2005**, 9, 1521 – 1527.
- [C53] T.M. Böhme, C.E. Augelli-Szafran, H. Hallak, T. Pugsley, K. Serpa, R.D. Schwarz, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3094 – 3102.
- [C54] M.G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757 – 761.

- [C55] R.J. Sundberg, R.L. Parton, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 163 – 165.
- [C56] R.J. Sundberg, J.D. Bloom, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3382 – 3387.
- [C57] S. Mahboobi, A. Uecker, A. Sellmer, C. Cénac, H. Höcher, H. Pongratz, E. Eichhorn, H. Hufsky, A. Trümpler, M. Sicker, F. Heidel, T. Fischer, C. Stocking, S. Elz, F.-D. Böhmer, S. Dove, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3101 – 3115.
- [C58] G.W. Gribble, D.J. Keavy, D.A. Davis, M.G. Saulnier, B. Pelcman, T.C. Barden, M.P. Sibi, E.R. Olson, J.J. BelBruno, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5878 – 5891.
- [C59] M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5005 – 5006.
- [C60] E. Wenkert, E.C. Angell, V.F. Ferreira, E.L. Michelotti, S.R. Piettre, J.H. Sheu, C.S. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343 – 2351.
- [C61] T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Takazawa, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1993**, *36*, 941 – 942.
- [C62] G.W. Gribble, M.G. Saulnier, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 607 – 609.
- [C63] A. Onistschenko, H. Stamm, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2397 – 2398.
- [C64] R. Bucourt, M. Vignau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1190 – 1191.
- [C65] V.G. Nenajdenko, A.S. Karpov, E.S. Balenkova, *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2517 – 2527.
- [C66] W. Howson, H.M.I. Osborn, J. Sweeney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, *19*, 2439 – 2445.
- [C67] T. Gajda, A. Napieraj, K. Osowska-Pacewicka, S. Zawadzki, A. Zwierzak, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4935 – 4946.
- [C68] B. Buchholz, H. Stamm, *Isr. J. Chem.* **1986**, *27*, 17 – 23.
- [C69] D.D. Keith, S. De Bernardo, M. Weigle, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2629 – 2632.
- [C70] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173 – 182.
- [C71] G.S. Bates, M.A. Varelas, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2562 – 2566.
- [C72] U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gambera, A. Rescifina, A. Piperno, R. Romeo, G. Romeo, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 1915 – 1921.
- [C73] J. Humljan, S. Gobec, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069 – 4072.
- [C74] C.H. Zhang, N.F. Yang, L.W. Yang, *Youji Huaxue* **2004**, *24*, 343 – 345.
- [C75] X.Q. Zhang, W.H. Chen, W.L. Zhao, B. Wang, *Huaxue Shiji* **2003**, *25*, 370 – 374.
- [C76] S.D. Zhu, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2000**, *31*, 422 – 424.
- [C77] M. Studer, S. Burkhardt, H.U. Blaser, *Adv. Syn. & Cat.* **2001**, *343*, 802 – 808.
- [C78] W. Oppolzer, E. Flück, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 204 – 207.
- [C79] G.W. Daub, D.A. Heerding, L.E. Overman, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919 – 3930.
- [C80] C.C. Tseng, S. Terashima, S.I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 166 – 170.
- [C81] M.B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41 – 44.
- [C82] F.M. F. Chen, N.L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1224 – 1227.

- [C83] M. Nishizawa, M. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 247 – 250.
- [C84] M.F.P. Ma, K. Li, Z. Zhou, C. Tang, A.S.C. Chan, *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 3259 – 3261.
- [C85] K. Kabuto, T. Yoshida, S. Yamaguchi, S. Miyano, H. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1986**, 40, 3013 – 3015.
- [C86] D.A. Lange, J.M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3704 – 3709.
- [C87] M.G. Vinogradov, L.S. Gorshkova, G.V. Cheltsova, V.A. Pavlov, I.V. Razmanov, V.A. Ferapontov, O.R. Malyshev, G.L. Heise, *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 471 – 479.
- [C88] M. Bandini, P.G. Cozzi, L. Negro, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **1999**, 39 – 40.
- [C89] K.A. Nolin, R.W. Ahn, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 36, 12462 – 12463.
- [C90] B.T. Cho, Y.S. Chum, *Tetrahedron Asym.* **1992**, 3, 1583 – 1590.
- [C91] C. Puigjaner, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M.A. Pericas, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7902 – 7911.
- [C92] M.P. Sibi, G.R. Cook, P. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2477 – 2480.
- [C93] D.E. Nichols, D.H. Lloyd, M.P. Johnson, A.J. Hoffman, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1406 – 1412.
- [C94] H.B. Hass, A.G. Susie, R.L. Heider, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 8 – 14.
- [C95] R.V. Heinzelman, *Org. Synth.* **1955**, 35, 74 – 77.
- [C96] J.E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, 26, 4367 – 4373.
- [C97] A. Sera, S. Fukumoto, T. Yoneda, H. Yamada, *Heterocycles* **1986**, 24, 697 – 702.
- [C98] Houben-Weyl, *Methoden der org. Chemie* **1973**, Band VII/2a, S. 801 – 802
- [C99] M. Kulka, H. Hibbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1180 – 1185.
- [C100] E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Stereochemistry of organic compounds* **1994**, S. 332 – 336.
- [C101] US-Patent 4806655
- [C102] W.H. Pirkle, D.L. Sikkenga, M.S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384 – 387.
- [C103] J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543 – 2549.
- [C104] J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512 – 519.
- [C105] S. Mahboobi, A. Sellmer, E. Eichhorn, T. Beckers, H.H. Fiebig, G. Kelter, *J. Eur. Med. Chem.* **2005**, 40, 85 – 92.
- [C106] J. Caixach, R. Capell, C. Galvez, A. Gonzalez, N. Roca, *J. Hetero. Chem.* **1979**, 16, 1631 – 1635.
- [C107] H.H. Lee, D.A. Schwartz, J.F. Harris, J.P. Carver, J.J. Krepsinski, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1912 – 1918.
- [C108] M.N. Khan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4536 – 4541.
- [C109] J.S.L. Ibaceta-Lizana, A.H. Jackson, N. Prsitpan, P.V.R. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1987**, 1221 – 1226.
- [C110] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis* **1982**, J. Wiley, S. 399 – 414.

- [C111] T. Sakamoto, A. Yasuhara, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2597 – 2600.
- [C112] G. Bartoli, G. Palmieri, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129 – 2132.
- [C113] A. Dobbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 638 – 641.
- [C114] M.P. Moyer, J.F. Shiurba, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106 – 5110.
- [C115] Y. Kita, H. Zohma, M. Inagaki, K. Hatanaka, *Heterocycles* **1992**, *33*, 503 – 506.
- [C116] C.F. Carvolho, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1613 – 1620.
- [C117] G. Evano, J.V. Schaus, J.S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525 – 528.
- [C118] L. Rubenstein, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 1998 – 2004.
- [C119] J.S. Swenton, P.W. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6188 – 6195.
- [C120] H.C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3918 – 3923.
- [C121] M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684 – 1687.
- [C122] C.F. Barfknecht, D.E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 370 – 372.
- [C123] R.F. Nystrom, *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2544 – 2545.
- [C124] A.E. Finholt, A.C. Bond Jr., H.I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1199 – 1203.
- [C125] E. Wiberg, M.Schmidt, *Z. Naturforsch.* **1951**, *6b*, 333 – 335.
- [C126] E. Wiberg, M.Schmidt, *Z. Naturforsch.* **1951**, *6b*, 460 – 461.
- [C127] T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 3. Auflage, **1999**, S. 512 – 513.
- [C128] R.E. Shute, D.H. Rich, *Synthesis* **1987**, 346 – 348.
- [C129] Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927 – 3930.
- [C130] A. Varvoglis, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 377 – 407.
- [P1] D.H. Jenkinson, E.A. Barnard, D. Hoyer, P.P.A. Humphrey, P. Leff, N.P. Shankley, *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47*, 255 – 266.
- [P2] R.R. Neubig, M. Spedding, T. Kenakin, A. Christopoulos, *Pharmacol. Rev.* **2003**, *55*, 597 – 606.
- [P3] H.A. David, H.O. Hartley, E.S. Pearson, *Biometrika* **1954**, *41*, 482 – 493.
- [P4] J.L. Lozan, H. Kausch, *Angewandte Statistik für Naturwissenschaftler*, 2. Auflage, **1998**, S.87 – 97.
- [P5] L. Sachs, *Angewandte Statistik*, 2.Auflage, **1984**.
- [P6] J.R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* **1957**, *12*, 344 – 349.
- [P7] M. Foguet, D. Hoyer, L.A. Pardo, A. Parekh, F.W. Kluxen, H.O. Kalkman, W. Stuhmer, H. Lübbert, *EMBO J.* **1992**, *11*, 3481 – 3487.
- [P8] G.S. Baxter, O.E. Murphy, T.P. Blackburn, *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *112*, 323 – 331.
- [P9] P. Fludzinski, L.A. Wittenauer, K.W. Schenk, M.L. Cohen, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2415 – 1418.

- [P10] B.V. Clineschmidt, D.R. Reiss, D.J. Pettibone, J.L. Robinson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, 235, 696 – 708.
- [P11] K.H. Buchheit, G. Engel, A. Hagenbach, D. Hoyer, H.O. Kalkman, M.P. Seiler, *Br. J. Pharmacol.* **1986**, 88, 367P.
- [P12] C.K. Buharalioglu, F. Akar, *Pharmacol. Res.* **2002**, 45, 325 – 331.
- [P13] M. Villazon, M.J. Enguix, H. Tristan, M.A. Honrubia, J. Brea, S. Maayani, M.I. Cadavid, M.I. Loza, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66, 927 – 937.
- [P14] M.I. Loza, F. Sanz, M.I. Cadavid, M. Honrubia, F. Orallo, J.A. Fontenla, J.M. Calleja, T. Dot, F. Manaut, M.M. Cid, R. Dominguez, J.A. Seijas, M.C. Villaverde, *J. Pharm. Sci.* **1993**, 82, 1090 – 1093.
- [P15] M.A. Honrubia, J. Rodrigo, M.I. Cadavid, J.M. Calleja, F. Sanz, M.I. Loza, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 395 – 398.
- [P16] B. Riazi-Farзад, P.J. Nicholls, R.D. Sewell, *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* **1996**, 35, 217 – 221.
- [P17] G.S. Baxter, *Behav. Brain Res.* **1996**, 73, 149 – 152.
- [P18] I.T. Forbes, G.E. Jones, O.E. Murphy, V. Holland, G.S. Baxter, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 855 – 857.
- [P19] J.E. Audia, D.A. Evrard, G.R. Murdoch, J.J. Droste, J.S. Nissen, K.W. Schenk, P. Fludzinski, V.L. Lucaites, D.L. Nelson, M.L. Cohen, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2773 – 2780.
- [P20] H. Gozlan, S.E. Mestikawy, L. Pichat, J. Glowinski, M. Hamon, *Nature* **1983**, 305, 140 – 142.
- [P21] F.G. Boess, I.L. Martin, *Neuropharmacology* **1994**, 33, 275 – 317.
- [P22] L. Toll, I.P. Berzetei-Gurske, W.E. Polgar, S.R. Brandt, I.D. Adapa, L. Rodriguez, R.W. Schwartz, D. Haggart, A. O'Brian, A. White, J.M. Kennedy, K. Craymer, L. Farrington, J.S. Auh, *NIDA Res. Monogr.* **1998**, 178, 440 – 466.
- [P23] D.W. Bonhaus, C. Bach, A. DeSouza, F.H. Salazar, B.D. Matsuoka, P. Zuppan, H.W. Chan, R.M. Eglen, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 115, 622 – 628.
- [P24] D.W. Bonhaus, K.K. Weinhardt, M. Taylor, A. DeSouza, P.M. McNeely, K. Szepanski, D.J. Fontana, J. Trinh, C.L. Rocha, M.W. Dawson, L.A. Flippin, R.M. Eglen, *Neuropharmacology* **1997**, 36, 621 – 629.
- [P25] D.B. Wainscott, D.A. Sasso, J.D. Baez, V.L. Lucaites, D.L. Nelson, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1998**, 357, 17 – 24.
- [P26] M.G. Erlander, T.W. Lovenberg, B.M. Baron, L. de Lecea, P.E. Danielson, M. Racke, A.L. Slone, B.W. Siegel, P.E. Foye, K. Cannon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 3452 – 3456.

- [P27] W. Wisden, E.M. Parker, C.D. Mahle, D.A. Grisdell, H.P. Nowak, F.D. Yocca, C.C. Felder, P.H. Seeburg, M.M. Voigt, *FEBS Lett.* **1993**, 333, 25 – 31.
- [P28] M. Rinaldi-Camora, C. Congy, V. Santucci, B. Gautret, G. Nèliat, B. Labeeuw, G. Le Fur, P. Soubrie, J.C. Breliere, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, 262, 759 – 768.
- [P29] C. Halter, Mescalinaloga als partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten: Synthese und pharmakologische in-vitro-Prüfung, Diplomarbeit, **2004**.
- [P30] S. Elz, Habilitationsschrift, 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen, Freie Universität Berlin, **1995**.
- [P31] E. Glusa, H.H. Pertz, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 130, 692 – 698.
- [P32] H. Pertz, S. Elz, *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, 47, 310 – 316.
- [P33] S. Jähnichen, Charakterisierung vaskulärer α_1 -Adrenorezeptoren und 5-HT-Rezeptoren als Zielstrukturen natürlicher und partialsynthetischer Ergoline, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2005**.
- [P34] D.S. Strassner, Synthese, *in vitro* Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehungen chiraler 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten der 3-Phenylchinolin-Reihe, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2003**.
- [P35] P. Manivet, B. Schneider, J.C. Smith, D. Choi, L. Maroteaux, O. Kellermann, J.M. Launay, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 17170 – 17178.
- [P36] S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hofflack, A. Bruinvels, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3448 – 3462.
- [P37] B.J. Ebersole, I. Visiers, H. Weinstein, S.C. Sealton, *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 36 – 43.
- [P38] R.A. Lyon, M.R. Seggel, R.A. Glennon, *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 145, 291 – 297.

